Medicina da noite

da cronobiologia à prática clínica

José Manoel Jansen
Agnaldo José Lopes
Ursula Jansen
Domenico Capone
Teresinha Yoshiko Maeda
Arnaldo Noronha
Gerson Magalhães
(orgs.)

JANSEN, JM., *et al*., orgs. *Medicina da noite*: da cronobiologia à prática clínica [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2007. 340 p. ISBN 978-85-7541-336-4. Available from SciELO Books <http://books.scielo.org>.

Medicina da Noite

DA CRONOBIOLOGIA À PRÁTICA CLÍNICA

ISBN: 978-85-7541-111-7

Capa, projeto gráfico, tratamento de imagens e editoração eletrônica
Adriana Carvalho e Carlos Fernando Reis
Ilustrações (p. 39 e 41)
Carlos Fernando Reis
Ilustração (p.33)
Alexandre Junqueira
Índice
Jacqueline Ribeiro Cabral
Luís Octavio Gomes de Souza
Marcio Magalhãe de Andrade
Miriam Junghans

Catalogação-na-fonte
Centro de Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

J35m Jansen, José Manoel (org.)
Medicina da Noite: da cronobiologia à prática clínica. / Organizado por José Manoel Jansen, Agnaldo José Lopes, Ursula Jansen et al. Rio de Janeiro : Editora FIOCRUZ, 2007.
340 p., tab., graf.

1.Trabalho noturno. 2.Cronobiologia. 3.Farmacologia clínica. 4.Prática profissional. I.Jansen, José Manoel (org.). II.Lopes, Agnaldo José (org.). III.Jansen, Ursula (org.). IV.Título.

CDD - 20.ed. – 571.77

2007
Editora Fiocruz
Av. Brasil, 4036 – 1° andar – sala 112 – Manguinhos
21041-361 – Rio de Janeiro – RJ
Tels: (21) 3882-9039 e 3882-9041
Telefax: (21) 3882-9006
e-mail: editora@fiocruz.br
http://www.fiocruz.br/editora

o homem é que ainda não conseguiu aprender como se repetem os ciclos, com ele é uma vez para nunca mais.

José Saramago

AUTORES

Adolpho Hoirisch

Médico, livre-docente em Clínica Psiquiátrica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), professor titular de Psicologia Médica da UFRJ, membro titular da Sociedade Psicanalítica do Rio de Janeiro e membro titular da Academia Nacional de Medicina.

Agnaldo José Lopes (Organizador)

Médico, doutorando em Pneumologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj), professor substituto de Pneumologia e Tisiologia da Uerj e chefe do Setor de Provas de Função Respiratória do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Hupe/Uerj).

Alberto José de Araújo

Médico, mestrado em Engenharia Biomédica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), professor substituto de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj), chefe do Setor de Doenças Ocupacionais do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Hupe/Uerj).

Anamelia Costa Faria

Médica, pneumologista da Clínica de Pneumologia e do Sleep Laboratório do Sono do Centro Médico Barra-Shopping.

Anna Lydia Pinho do Amaral

Médica, doutora em Ginecologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), livre-docente em Ginecologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF) e membro titular da Academia Nacional de Medicina.

Arnaldo Noronha

Médico, professor auxiliar da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj) e chefe do Setor de Reabilitação Respiratória do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Hupe/Uerj).

Carlos Amílcar Salgado

Médico, mestre em Gastroenterologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e pesquisador da UFMG.

Cátia Ferreira de Araújo

Médica especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM), médica assistente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia e preceptora da residência médica em Endocrinologia e Metabologia do Hospital Naval Marcílio Dias.

Domenico Capone (Organizador)

Médico, doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), professor adjunto de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj), chefe do Setor de Bronquiectasias do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Pedro Ernesto (Hupe/Uerj), radiologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF/UFRJ) e professor da Universidade Gama Filho (UGF).

Flávio Magalhães

Médico, especialista em Pneumologia pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), diretor e médico do Sleep Laboratório do Sono do Centro Médico Barra-Shopping.

Gerson Cotta-Pereira

Médico, professor titular de Histologia e Embriologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj) e da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), chefe do Serviço de Imunoquímica e Histoquímica da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro e membro titular da Academia Nacional de Medicina.

Gerson Magalhães (Organizador)

Médico, professor titular de Neurologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj), membro titular da Academia Brasileira de Neurologia, membro correspondente da American Academy of Neurology e da American Headache Society e membro titular da Academia Nacional de Medicina.

João Amílcar Salgado

Médico, doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e pesquisador da UFMG.

José Barbosa Filho

Médico, professor de Cardiologia da Universidade Gama Filho (UGF) e membro titular da Academia Nacional de Medicina.

José Henrique Withers Aquino

Médico, professor auxiliar de Medicina de Adolescentes da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj) e chefe da Enfermaria de Adolescentes do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (Nesa/Uerj).

José Manoel Jansen (Organizador)

Médico, doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), livre-docente em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), professor titular de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj) e membro titular da Academia Nacional de Medicina.

José Mataruna

Médico, diretor técnico do Sleep Laboratório do Sono do Centro Médico Barra-Shopping.

Luiz César Povoa

Médico, professor titular de Endocrinologia da Pontifícia Universidade Católica (PUC) e da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e membro titular da Academia Nacional de Medicina.

Luiz de Paula Castro

Médico, titular emérito do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e membro titular da Academia Nacional de Medicina.

Maurício Younes-Ibrahim

Médico, doutor em Sciences de La Vie – Université de Paris VI, livre-docente em Clínica Médica / Nefrologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UniRio), professor adjunto de Nefrologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj) e ex-pesquisador associado e consultor do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Paulo Roberto Benchimol Barbosa

Médico, professor de Cardiologia da Universidade Gama Filho (UGF) e chefe de Cardiologia do Hospital Central Aristarcho Pessoa do Corpo de Bombeiros Militar do Estado do Rio de Janeiro.

Paulo Roberto Oliveira Faraco

Médico, doutor em Ciências pela University of Melbourne e pós-doutorado pela University of Cambridge.

Pedro Paulo Bastos Rodrigues

Médico, mestre pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), livre-docente em Pediatria pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj), professor adjunto da Universidade Gama Filho (UGF) e da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.

Roberto Alves Lourenço

Médico, doutor em Saúde Coletiva pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj), professor adjunto de Medicina Interna da Uerj, coordenador da disciplina de Geriatria da Uerj, coordenador do Centro de Cuidado Integral à Pessoa Idosa da Universidade Aberta da Terceira Idade (Unati/Uerj), coordenador adjunto do curso de especialização em Geriatria e Gerontologia (Unati/Uerj) e médico do Setor de Geriatria do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ).

Roberto Pereira Assumpção

Médico, especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), especialista em Medicina do Trabalho pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UniRio) e membro da diretoria da Associação dos Ex-alunos do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Assex-Iede).

Roberto Soares de Moura

Médico, pós-doutorado pela Mayo Clinic e University of London, livre-docente pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), professor do Departamento de Farmacologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj) e membro titular da Academia Nacional de Medicina.

Roger Abramino Levy

Médico, professor adjunto de Reumatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj).

Teresinha Yoshiko Maeda (Organizadora)

Médica, mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF), professora assistente de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj) e chefe do Setor de Neoplasia do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Hupe/Uerj).

Ursula Jansen (Organizadora)

Médica, especialista em Pneumologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj) e pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e professora substituta de Pneumologia e Tisiologia da Uerj.

Vanderlei Carlos Pacini

Médico, mestre em Doenças Infecto-parasitárias pela Universidade de Nova Iguaçu (Unig), professor adjunto de Ginecologia da Unig, membro titular da Sociedade Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (SBGO) e membro titular da Sociedade Brasileira de Mastologia.

Yvon Toledo Rodrigues

Médico, livre-docente em Pediatria pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj) e pela Universidade Federal Fluminense (UFF), professor titular de Pediatria da Universidade Gama Filho (UGF) e da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques e membro titular da Academia Nacional de Medicina.

SUMÁRIO

PREFÁCIO

Acordei... bom-dia! Adormeci... boa-noite!

Nesse ritmo, com esse binômio, a humanidade cumpre o ritual diário da vida cadenciado pelo movimento de rotação da Terra em torno do seu próprio eixo. Outra cadência, outro ritmo: mais longo, mais diversificado, mas determinante, para nós, de uma óbvia passagem do tempo – o movimento de translação do planeta em torno do Sol. Esse ritmo, com a inclinação relativa de seu eixo, caracteriza o nosso ano e suas quatro estações – a primavera, o verão, o outono e o inverno. Durante séculos da existência humana, esses fenômenos delimitam nossa percepção e compreensão dos fenômenos da vida na Terra.

No entanto, mesmo antes de nós, estes ritmos estão presentes – percebidos e utilizados, mas aparentemente, não verbalizados. No princípio, a Treva, o que para nós é abstração teórica, posto que o Tempo, maestro da vida, eclode no momento inicial da luz: o "Big Bang" criador, há bilhões de anos, que nos trouxe o conceito essencial e necessário da presença de um Espaço. Espaço-Tempo, duplo fundamental do Universo, traz na perspectiva humana da criação (evolução) o mito arquetípico do duplo-uno original, cindido pela ira de Zeus, transformando-nos em seres errantes e estéreis até que, providência salvadora da espécie, ele coloca a genitália em posição de procriação, o abraço fecundo, tão lindamente descrito no diálogo platônico *O Banquete*.

A natureza, a vida, a existência são dependentes de binômios: vida e morte, claro e escuro, seco e molhado, água e areia, sol e lua, dia e noite, homem e mulher... nosso duplo gerador! A humanidade surge e progride como a medida de todas as coisas e, com isso, pretende dominar o tempo e a vida. A simples observação de como medimos o tempo, desde os primórdios milenares da espécie até os dias de hoje, permite-nos deduzir um outro duplo determinante da ação e do conhecimento humano: o tempo externo e o tempo interno.

O tempo externo evolui na sua dinâmica desde apenas os solstícios e os equinócios das estações recorrentes (anos?) até o relógio atômico atual, com seus bilionésimos de segundo, instalado na redoma própria em Paris, França. Isso sem falar, para nós ocidentais de tradição judaico-cristã, da relação do tempo externo com as necessidades próprias da religião, emanadas do papado romano. Se estamos hoje no ano de 2007 depois de Cristo, e nesse número específico de anos, o devemos às mudanças da nossa maneira de contar nosso tempo externo efetuadas primeiro no século VI da nossa era

pelo monge Dionysius Exiguus (Denis, o Baixinho), a pedido do papa João I, e em seguida, no século XVI, que perdura até hoje, aquela determinada pelo papa São Gregório XIII e que, inclusive, nomeia nosso calendário como gregoriano. A inspiração dessa última foi de natureza bem eclesiástica: facilitar o cálculo da Quaresma a cada ano e a data da Paixão de Cristo; ou, como dizem outros, dar mais simplicidade e precisão ao cálculo da melhor época da semeadura da safra de grãos para o ano em curso, na saída do inverno e início da primavera no hemisfério norte... Eureka! Precisão e aceleração! Flutua nesse novo duplo a seta do tempo externo, as necessidades da sua medida, como se a própria vida e suas circunstâncias estivessem a acontecer mais rápidas.

E o nosso tempo interior? Como percebemos a sua presença? Afora marcas óbvias tais como nosso crescimento, o ritmo da fome e da saciedade, o sono e a vigília, a libido, nossa consciência deste tempo é uma conquista da Ciência, em tempos históricos recentes. No século XVII, a cadeira metabólica de Sartório; no século XIX, o conceito de Meio Interno (Claude-Bernard); e, na primeira metade do século XX, tanto a descoberta da insulina por Banting e Best (1921) como a descrição das técnicas de radioimunoensaio, alguns anos depois (1956), por Rosalyn Yallow* e Solomon Berson, curiosamente identificando anticorpos antiinsulina pela nova técnica, são, didaticamente, referenciais apropriados para o desenvolvimento do nosso conhecimento do tempo interior. Neste átimo de tempo que nos separa destes fatos, meio século e a virada do milênio, um verdadeiro salto quântico transformou o conhecimento, o comportamento e a representação social das ciências da vida: chegamos ao cromossoma, ao genoma, ao proteoma, à célula-tronco... manipulação da própria vida! Virchow não imaginou o alcance da famosa frase definidora da sua patologia microscópica: "*Omnis cellula e cellula!*".

Na Astrofísica, os *pulsars* marcam o ritmo das emissões de energia por corpos espaciais específicos e, na nossa Fisiologia, o domínio dos pulsos biológicos é marca indelével dos nossos tempos interiores. Para a maioria, o marcador-mor das nossas vidas ainda é o pulso decorrente do batimento cardíaco, mesmo reconhecendo o conceito técnico da morte cerebral – a cessação dos seus pulsos bioquímicos que nos mantém vivos. Nesse Espaço-Tempo da vida, como conseqüência específica dessa tênue síntese histórica de conceitos anteriormente apresentados, surge, no crepúsculo do século XX, o farol de uma nova Ciência – a Cronobiologia. De novo, um duplo-uno fundamental! Não mais como uma mitologia fundadora, platônica, e sim uma realidade científica transformadora. Transformadora, para nós médicos, do próprio entendimento do binômio saúde-doença tanto nos seus aspectos coletivos de prevenção e profilaxia como, mais ainda, na prática individualizada do atendimento ao sofrimento dos nossos pacientes individuais. Citando o exemplo da Cronofarmacologia, destacamos um dos campos em que se projetam transformações, diríamos mesmo, revolucionárias para a prática médica.

É de notar que Hipócrates nos seus aforismos sábios não se refere às enfermidades da noite. Vem, então, o professor José Manoel Jansen e colaboradores, dois e meio milênios depois, nos trazer *Medicina da Noite*, este primoroso volume com ampla, profunda e

*Primeira mulher americana a ganhar um Prêmio Nobel em Ciências (1977) e a ser membro da Associação Médica Americana (AMA).

atualizada informação sobre o binômio transformador e desafiador do terceiro milênio – Medicina e Cronobiologia –, sob a perspectiva da noite, para o aprimoramento e deleite do médico atilado e sintonizado com os avanços da Ciência que podem repercutir, positivamente, na sua prática profissional. A noite, a insegurança, os temores, a escuridão, os sustos, os medos, freqüentemente alinham-se em dança eloqüente que se contrapõe às monótonas lamentações. "É noite; eis que se eleva mais alto a voz das fontes fervilhantes. E minha alma é também uma fonte fervilhante..., mas vivo encerrado na minha própria luz, reabsorvendo as chamas que jorram de mim". Assim falou Zaratustra!

Para muito além dos sonhos e dos terrores noturnos, aí incluídos as enureses, bruxismos e poluções, Jansen e colaboradores dissecam com maestria os assincronismos dos ritmos biológicos circadianos, hebdomadários e que tais. Nos seus vários capítulos ordenadamente organizados, desde os fundamentos teóricos desse conhecimento até as diversas situações específicas, nele tratados, conseguem os autores a façanha de trazer a todos nós, neófitos no assunto ou nem tanto, o estado-da-arte desta matéria.

"O tempo e o sono", primeiro capítulo, e "Cronobiologia e seus mecanismos", o segundo, são bases sólidas para entender o desenvolvimento do tema central – a Medicina da Noite. A seguir, rigor da clareza e da forma do livro, utilizam os ciclos biológicos da vida para apresentar as diferenças fisiológicas específicas entre crianças, adolescentes, adultos e gerontes, determinadas pela luz e a escuridão, o dia adrenérgico e a noite melatonínica. Hermann Hesse ensina que "não há dia, por mais quente e rigoroso, que a tarde não se compadeça dele e que, afinal, não o envolva nos braços da mãe noite".

De aí em diante, a patologia assume o protagonismo do texto iluminando a noite na prática médica. Não se recusa, inclusive, a dissecar as entranhas daquela que é a doença da velocidade do tempo, na modernidade: o *jet lag*. De outro modo, destaca as conseqüências negativas dos turnos prolongados de trabalho para os profissionais de saúde e sua relação direta com um maior número de erros de conduta a eles associados. No entanto, a noite não é só temor: por exemplo, na Medicina alegre, a Obstetrícia, poucos são os que se afastam da crença de que o badalar dos sinos biológicos prefira a noite para fazer-se escutar! Foi à noite que nasceu Jesus!

Pode ser que a noite até não alaparde mais enfermidades que o dia; que tudo o que se sugere não passe de artifícios dos autores para capturar a benevolência do sentimento dos crédulos. O deslinde é tarefa para quantos se venham dedicar às contraprovas estatísticas, que porventura socorram as dúvidas dos perplexos. Que não seja preterida contudo a lição bíblica que acalma a quantos, como nós, continuam a temer pelas doenças instaladas durante a noite: *"Noli altum sapere, sed time!"* (Não pretendas saber muito, mas teme!).

Não é nosso intento fazer a resenha do livro e não é essa a função do prefácio. A ele cabe fazer, ou melhor, pré-fazer a introdução do tema e do texto do livro, verdadeiro estimulante para o deleite que ele antecipa. A responsabilidade é enorme. Sêneca ensina-nos que "O excesso de livros é um peso para o homem que estuda; não o instrui; é muito melhor dedicar-se a poucos autores do que errar a esmo através de muitos". Uns

mil e setecentos anos depois, Denis Diderot, em 1763, na sua "Carta Sobre o Comércio do Livro", ratifica o conceito ao afirmar que "antes destes dias de uma suntuosidade que se esvai com coisas de aparato, à custa das úteis, a maioria dos livros fazia parte das últimas." A Revolução Francesa que se seguiu ilumina o caminho definitivo do livro como instrumento essencial de conhecimento e cultura.

Este volume, *Medicina da Noite*, merece a dedicação que as coisas úteis demandam às pessoas em busca de conhecimento e cultura. Para nós, médicos com interesses gerais ou específicos na matéria, ele traz informação de qualidade, guia-nos pela noite periódica da vida demonstrando sua intensa atividade fisiológica e suas interrelações com a saúde dos dias subseqüentes. Das suas anomalias, estabelece os caminhos determinantes de fenômenos clínicos anormais, delas decorrentes, e que transformam as pessoas em doentes – indivíduos que sofrem, merecedores dos nossos melhores cuidados. Saber é poder, sintetiza esse parágrafo e toda a idéia central do prefácio.

Na tumba do faraó Tutmosis III (XVIII Dinastia, 1504-1450 a.C.), encontra-se o *Livro de Amduat* que é uma representação religiosa da viagem do deus Sol (Ra) através do mundo "Mais Além": são as ilustrações das doze horas que o deus, acompanhado na sua barca por outras divindades e gênios protetores, realiza a viagem de regresso da morte (a noite) para a vida (o amanhecer), ciclo que se repete a cada anoitecer – são as horas escuras do sol! Essa é a metáfora para *Medicina da Noite*. Ou como disse um dos colaboradores do livro "para sair da escuridão é preciso admitir a possibilidade da luz!" *"Nox gubernatorem prudentem tenet"* (A noite atemoriza o piloto prudente). Os autores, prudentes, não se atemorizaram e nos oferecem esses textos amenos e perspicazes que engrandecem a bibliografia nacional!

Bom-Dia, Boa-Noite, Boa Leitura!

José Augusto Messias

Professor titular de Clínica Médica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj), diretor do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (Nesa/Uerj) e membro titular da Academia Nacional de Medicina.

Omar da Rosa Santos

Professor titular de Clínica Médica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UniRio) e membro titular da Academia Nacional de Medicina.

APRESENTAÇÃO

Este livro tem como tema os fenômenos que ocorrem na vida humana em metade de todos os seus dias (as noites). Hoje, sabemos que há variações noturnas de todas as funções orgânicas, graças a fenômenos cronobiológicos que serão a base de quase a totalidade do estudo expresso nos capítulos a seguir.

Integra a formação de qualquer médico o treinamento de emergências. Os famosos plantões de pronto-socorro são também noturnos, quando o aluno aprende, na prática, que há doenças mais prevalentes à noite e que certas outras pioram nesse período. Da intensidade desse aprendizado, por força da ação profissional realista, os plantões noturnos são inesquecíveis e permanecem na história de todo médico. Quem não se recorda de múltiplas crises de asma brônquica, no profundo da madrugada, com o sofrimento agudo dos doentes, risco de vida para alguns, o acompanhamento bem próximo para ajustar o tratamento quase a cada minuto? Dessa dedicação, redunda a consolidação da solidariedade do médico ao seu paciente e o aprendizado de múltiplos aspectos semiológicos e terapêuticos. Não só a asma brônquica, mas muitas outras doenças também fazem parte dessa vivência.

Embora muitos aspectos da Fisiologia e da Nosologia noturnas sejam, portanto, constituintes do saber prático de todos os médicos desde os primórdios de seu aprendizado, há, nitidamente, falta de disseminação dos conhecimentos, hoje muito estabelecidos, da Cronobiologia e, mais do que isto, estamos carentes de fazer conhecer esta ciência capaz de clarear inúmeras situações.

Do ponto de vista rotineiro, este livro tem título incomum, inesperado: *Medicina da Noite*. Mas, pensando bem, não existe um conjunto de características noturnas das doenças? Um célebre autor (Eugene Robin) cunhou uma frase lapidar: "O paciente adormecido é, assim mesmo, um doente. Sua doença, além de continuar à noite, pode progredir de forma inteiramente diferente do que durante o dia".

A Medicina 'oficial' dos tempos correntes, expressa nos livros-texto e na grande maioria das revisões, consensos e artigos em geral, só se refere a fenômenos que ocorrem de dia. Quase nunca há descrição de fenômenos noturnos e, no entanto, continuamos a viver, a ser doentes e a sofrer também à noite, às vezes de forma diferente.

A concepção de *Medicina da Noite* não a afasta da Medicina, mas se incorpora a esta como parte constituinte, e só é destacada neste livro para ser compendiada como

um todo e se mostrar importante – já que na atualidade é esquecida. Assim, desejamos afirmar que o conceito de *Medicina da Noite* é:

- uma realidade
- uma necessidade
- muito útil

Enfatizando: entender que o organismo humano modifica-se à noite e que certas doenças expressam-se mais ou preferentemente nesse período é um ganho do médico no trato com seus doentes, além de ser uma solidificação de seu aprendizado adquirido nos plantões de emergência ou na prática posterior.

Dos contatos que tivemos para explicar o conteúdo e a concepção deste livro a dezenas de colegas, extraímos uma reação quase uniforme. Inicialmente, certo espanto, buscando entender as motivações, mas, logo a seguir, compreensão integral da argumentação, seguida por entusiasmo de muitos. A impressão que sempre aflorou foi a de se acender uma lâmpada que já tinha o circuito preparado e que só esperava o clique do interruptor para incandescer-se. Foi o que ocorreu de forma uniforme com os autores dos diversos capítulos, todos eminentes especialistas em suas diversas áreas e que tiveram a gentileza de reunir suas vivências e pensamentos, além de rever seus temas com grande cuidado e, finalmente, oferecer-nos peças primorosas para compor este conjunto ímpar, o qual traz ao médico brasileiro um corpo teórico para sua reflexão.

Aos autores dos capítulos foi dada inteira liberdade nos seus trabalhos, aí incluídos a esquematização e o desdobramento dos mesmos.

O livro é dividido em duas partes, como são, comumente, os livros de Medicina que pretendem ser abrangentes: as bases e a aplicação na prática. Não se pode fugir desse esquema, mesmo que a alguns pareça que se deveria atacar logo a faceta clínica do assunto. 'Perdemos' oito capítulos para o embasamento do tema e julgamos que assim está bem 'armado'. Com essa arquitetura, o leitor poderá munir-se de muitas páginas que o preparam para o deleite da segunda parte. Com efeito, a prática médica é toda ela dependente de múltiplas ciências e amalgamada pela arte da sua aplicação.

Então, as 'Bases Gerais, Cronobiológicas e Clínicas' são distribuídas de forma a levar o leitor das considerações genéricas que falam da noite e do tempo até a Cronobiologia e sua aplicação. Tivemos o cuidado de oferecer até um capítulo de 'Mecanismos Celulares da Cronobiologia', tema que pode ser julgado excessivo por alguns, mas que dá a substância científica da certeza de que a Biologia é una, levando o homem a se comunicar com toda a escala da Evolução. Foi muito feliz a idéia de proporcionar capítulos com a visão de especialistas nas diversas idades do homem – crianças, adolescentes e gerontes. Têm um sabor agradável de prática médica com embasamento. O sono é, hoje, uma ciência e tem um espaço privilegiado no livro, embora até merecesse mais. E, finalmente, coroando esta primeira parte, uma aplicação que deverá progredir muito nos anos vindouros – a Cronofarmacologia. Saber quais são os ditames da Cronobiologia para melhorar a administração de tratamentos (medicamentosos ou outros)

e, assim, melhor tratar os pacientes, é um ganho extraordinário que o médico do século XXI passa a ter.

A segunda parte lida com diversos sistemas orgânicos, algumas doenças e situações importantes (Medicina das Viagens e do Trabalho). Estamos certos de que será um deleite para todos os que se interessam pelo assunto e que, principalmente, tiveram o cuidado e a paciência de percorrer a primeira parte.

Há muitos anos, trabalho em conexão com os colegas Arnaldo Noronha, Teresinha Yoshiko Maeda, Domenico Capone, Agnaldo José Lopes e Ursula Jansen, estando todos incorporados numa linha de produção que, como este livro, pretende versar sobre temas úteis à Medicina brasileira. Assim, nada mais natural que estivessem junto comigo, com suas competências mais que comprovadas, coordenando e editando esta Medicina da Noite. O professor Gerson Magalhães, com sua inteligência clara e pragmática, foi colaborador interessado desde o primeiro momento e incorporou-se neste trabalho de organização.

Desejo prestar uma homenagem especial a um colega que, embora não participando do livro, foi grande incentivador, ao assumir a idéia-mãe, e com sua mente privilegiada foi sempre uma mola impulsora – o professor Eddy Bensoussan.

Outro grande apoiador foi o professor José Galvão Alves que, com suas qualidades de magnífico clínico e educador permanente, sempre quis que estes conceitos fossem desenvolvidos, amparando nossos esforços de maneira muito positiva.

O professor Luiz de Paula Castro esteve muito presente em todas as fases da preparação do livro, desde a confecção de um dos mais importantes artigos até os trabalhos efetivos de sua publicação.

A Fundação Oswaldo Cruz, de extensa e reconhecida atuação na área científica nacional, estende seus trabalhos para uma interface com a clínica, e o apoio que prestou à publicação deste livro é bem a tradução do espírito público e clarividente de seu presidente, o professor Paulo Buss, bem como do trabalho diligente e profícuo do Coordenador Executivo da Editora Fiocruz, João Carlos Canossa Mendes.

Em 1991, levado pelo meu interesse em torno do controle circadiano do calibre brônquico na asma que me consumia há mais de uma década, freqüentei em Manguinhos o VIII Curso de Verão de Cronobiologia ministrado pelo Grupo Multidisciplinar de Desenvolvimento e Ritmos Biológicos (GMDRB) da Universidade de São Paulo (USP), e pude tomar contato com o amplo mundo da Cronobiologia. Aos denodados professores do GMDRB que constituem a vanguarda brasileira da Ciência que reúne o tempo à vida, as homenagens devidas aos pioneiros e desbravadores.

Convidamos para prefaciar o livro os professores José Augusto Messias e Omar da Rosa Santos, dois dos maiores clínicos das gerações vigentes. Razões? Primeiro, pela excelência de suas capacidades e atuações na prática e no ensino. Segundo, porque estamos precisando de penas abrangentes e brilhantes para consolidar o tema Medicina da Noite. Terceiro, porque são herdeiros legítimos da longa tradição da Clínica Médica no Rio de Janeiro, representada por Miguel Couto, Waldemar Berardinelli, Luiz Capriglioni,

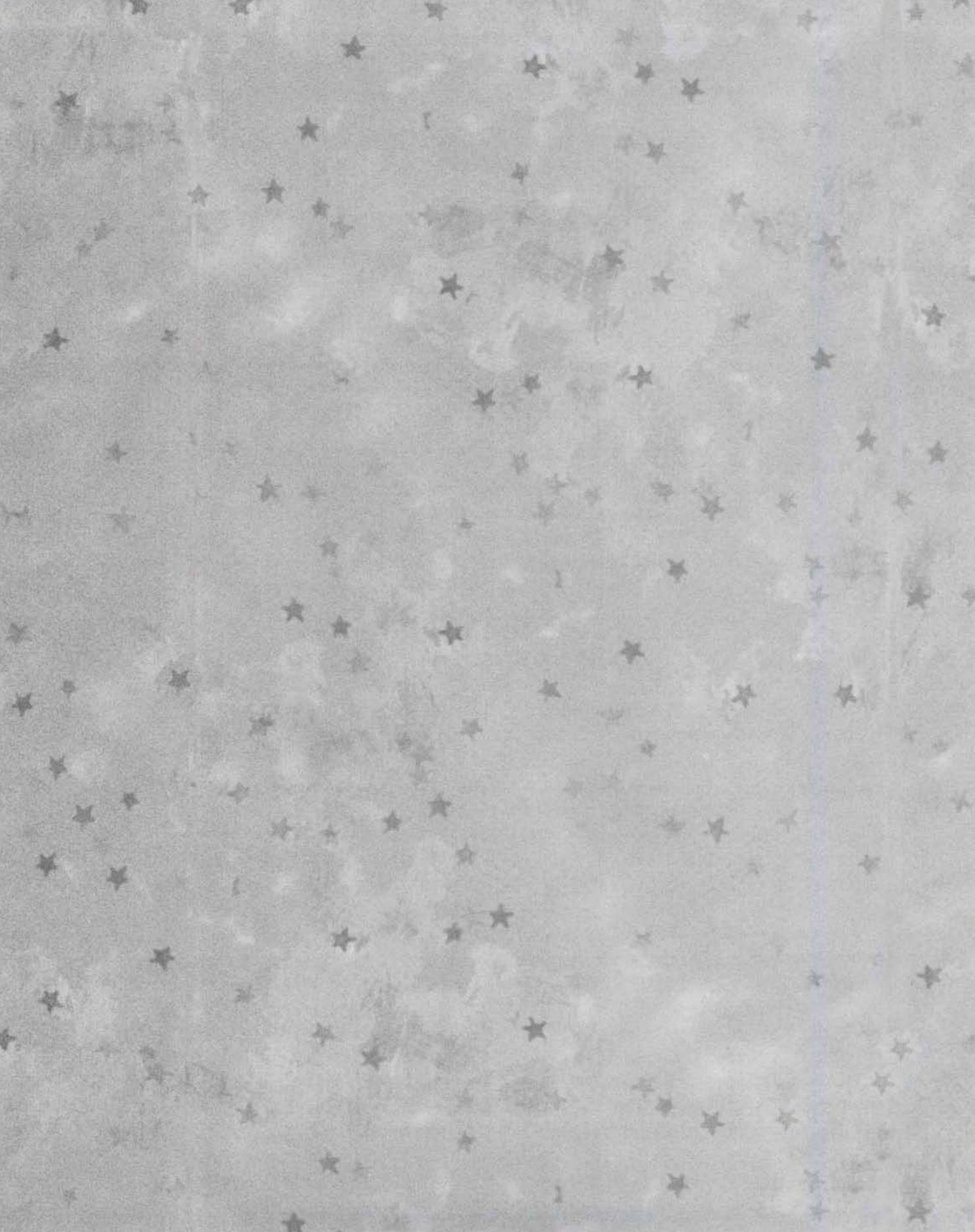
Aloysio de Castro, Miguel Pereira, Edgard Magalhães Gomes, Luiz Feijó, Aloysio de Salles Fonseca, Jayme Landmann, Jacques Houli, Clementino Fraga Filho, Américo Piquet Carneiro, Fioravanti di Piero, Hélion Póvoa, Aníbal Nogueira, José de Paula Lopes Pontes, Lafayette Pereira, Hélio de Castro Lobo, Stanislau Kaplan, Orlando Augusto Soares e tantos outros. Quarto, pela preocupação dos dois na recuperação do conceito de Medicina Interna e na busca da revitalização de sua aceitação pelos jovens médicos. Quinto, porque, em conjunto, poderão alavancar a disseminação dos conceitos aqui expressos. Assim como a Cronobiologia inclui a concepção dualista de dia e noite, sono e vigília, temos, nós também, dois prefaciadores, que nos incorporarão neste ciclo vital.

Uma palavra final de reforço sobre nosso tema central. A Cronobiologia não é uma hipótese ou uma tese. Ao contrário, é uma Ciência estabelecida que abrange todos os seres vivos, sendo tão presente e explicando uma série enorme de fenômenos cíclicos que, no início do século XXI, pode ser considerada uma das ciências integradoras dos seres vivos. A Medicina da noite é filha da Cronobiologia. Esta deve ser divulgada também no território da Medicina como uma doutrina moderna, agregadora de todas as especialidades em torno de seus princípios, basicamente clarificadora de muitos aspectos da prática, além de inspiradora do raciocínio clínico, orientando o diagnóstico e o tratamento.

Com o mundo biológico moderno, nós médicos devemos aprender a pensar 'cronobiologicamente' e a incorporar esses conceitos ao nosso dia-a-dia.

José Manoel Jansen

Parte I

Bases Gerais, Cronobiológicas e Clínicas

O Tempo e o Sono na Medicina da Noite

1

José Manoel Jansen
Agnaldo José Lopes
Ursula Jansen
Arnaldo Noronha
Gerson Magalhães

INTRODUÇÃO

A constatação de que todas as funções do organismo mudam à noite, incluindo as manifestações de numerosas doenças, justifica o estudo particularizado da Medicina da Noite.

Não apenas o ancestral medo do escuro, o silêncio e o isolamento explicam as alterações experimentadas pelo homem à noite. A Cronobiologia, que será a base de grande parte do estudo que ora iniciamos neste livro, está hoje estabelecida como ciência unificadora da Biologia e explica muitas e muitas das mudanças sofridas por todos os organismos vivos ao longo do binômio dia/noite ou de outros ciclos.

Ao falarmos de Medicina da Noite, ao fatiarmos o tempo em dia e noite, na verdade estamos pondo em destaque as diferenças que se expressam em momentos tão diferentes, que estamos acostumados a viver alertas e acordados, durante o dia, ou a viver dormindo e em repouso, durante a noite.

Essa alternância de duas fases nas 24 horas, que leva a grandes diferenças de fisiologia e comportamento, é considerada tão normal entre os humanos que só nos damos conta dela de forma marcante quando há alguma alteração que impeça de dormir à noite ou de não estarmos atuantes de dia.

De maneira geral, podemos imputar todos os eventos médicos da noite a três bases organizacionais, como resumido a seguir:

- Cronobiologia – A principal relação dos fenômenos biológicos com o tempo é feita com base na oscilação dia-noite, e esta participa da estruturação dos mecanismos da vida, constituindo os ritmos circadianos. Outras bases tem-

porais existem com períodos mais longos como o ciclo menstrual, além de outros ciclos mais rápidos. De qualquer forma, a noite tem todas as conotações patológicas e de variações fisiológicas que serão aqui revistas porque a organização biológica é comumente oriunda do balanço das fases claro-escuro do período de 24 horas.

- Efeitos do dormir – O sono é fundamental para a manutenção da vida harmônica do homem. Suas conseqüências mais importantes são a recuperação das atividades física, intelectual e psíquica. O sono é tão importante que passamos cerca de um terço de nossas vidas dormindo. A importância do sono é tão destacada que comporta um capítulo na parte I e outro na parte II, específica dos sistemas orgânicos alterados à noite, descrevendo, este último, apenas uma de suas doenças – a síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. Em muitos outros capítulos, o sono é destacado. Vários efeitos do dormir também podem ter influência na Medicina da Noite, como o decúbito, a temperatura ambiente que é mais fria e certas posições do corpo que propiciam compressões de nervos periféricos, por exemplo.
- Efeitos do não-dormir – Socialmente, a 'noite' é um apelativo a certas atividades que levam ao gregarismo, à fantasia, ao romantismo, ao divertimento, às artes, mas também à extrapolação e práticas perigosas. Assim, é sabida a grande incidência noturna de traumatismos como acidentes automobilísticos ou decorrentes de disputas físicas. Também são comuns as conseqüências de intoxicação exógena, como os efeitos do alcoolismo e do uso de drogas ilícitas. A insônia e os medos noturnos inscrevem-se também neste item.

Dessa forma, a Medicina da Noite pode ser resumida em duas facetas:

- o sono (ou também o não-dormir);
- o tempo (base do estudo da Cronobiologia).

O SONO[1]

Para efeito de marcação temporal da noite, consideramos, neste livro, o período que vai de 18h até 6h do dia seguinte. Não dormimos, portanto, durante toda a noite, mas o sono noturno é tão marcante e característico desse período que é considerado 'fundador' do conceito da noite. É praticamente impossível entender e definir a noite humana sem incluir a existência do sono.

O sono é fenômeno vital, tão necessário à manutenção da existência quanto o ato da alimentação, durante a fase de atividade. Sabendo das conseqüências do não-dormir sobre as funções psíquicas, intelectuais e orgânicas, podemos deduzir os múltiplos aspectos que são regulados durante o sono. Na verdade, nem conhecemos em toda sua extensão os mecanismos envolvidos no ato de dormir, sua indução, seu controle e seus mecanismos.

Na escala filogenética, é nítida a presença de alternância rítmica de períodos de atividade e de repouso. Mesmo nas plantas e em animais primitivos, em sua organi-

[1] Para explicação das fases REM e não-REM do sono, ver artigo 7.

zação, observam-se fases de diminuição ou supressão das funções de alimentação e locomoção. Como se trata de um fenômeno tão uniforme e se correlaciona nitidamente com o sono, este é considerado, na sua dualidade com o estado alerta, igualmente necessário à sobrevivência dos organismos. É como se fosse necessária a alternância de um período de atividade (e gasto energético) com outro de repouso.

O sono é a fase em que se desligam ou atenuam mecanismos e sistemas, com vistas à prevenção da exaustão. Hoje sabe-se que também é a fase em que são executados processos de recuperação e compensação de defeitos energéticos ou bioquímicos surgidos no período de atividade.

Dessa forma, o sono deve ser entendido como alternância vegetativa com o estado desperto. Em conseqüência, ambas as fases desempenham importantes papéis na expressão e na sobrevida dos organismos. No estado desperto, o organismo alimenta-se e executa suas funções de relação, enquanto o sono propicia mecanismos reparadores dos defeitos decorrentes da atividade física e química do outro período. A alternância das duas fases, fica então claro, é a garantia de persistência da vida e de sua expressão. As funções de reparo celular executadas durante o sono são o selo de seu aspecto positivo e indispensável à vida, o que pode ser perfeitamente sentido quando ficamos prolongadamente sem dormir, com intensas repercussões sobre a saúde física, mental e intelectual.

Configura-se, assim, o sono como estado biologicamente ativo, contrariamente a concepções antigas que o tinham apenas como período passivo de repouso.

A seqüência sono-vigília exterioriza alternadamente a predominância ora do sistema nervoso simpático ora do parassimpático. No estado de sono não-REM predomina o parassimpático, com relaxamento do tônus muscular esquelético, queda da pressão arterial, diminuição da freqüência cardíaca, bradipnéia, rebaixamento de diversas funções metabólicas, diminuição do estado alerta até a perda da consciência. Ressalte-se que em alguns períodos do sono REM registram-se significativas descargas simpáticas. No estado alerta, há predominância do sistema nervoso simpático, que nos prepara para a alimentação, a deambulação, a resposta ao meio ambiente, a defesa e o ataque, quando se observam: vigília, músculos esqueléticos tônicos e ativos, aumento das freqüências cardíaca e respiratória, elevação da pressão arterial e aceleração do metabolismo em todos os aspectos.

O ciclo vigília-sono envolveria circuitos neurológicos moduladores capazes de agir difusamente sobre uma série de funções, assim aumentando ou diminuindo o estado alerta do organismo, propiciando o controle do nível de consciência, de uma série de atividades e do comportamento.

Em termos anatômicos, este controle difuso é realizado pela presença de neurônios com axônios extensos e com trajeto difuso e ramificado, possibilitando contato com número muito grande de outras células nervosas.

Dentre esses sistemas difusos há alguns que partem de neurônios localizados no tronco encefálico, geralmente sem formar núcleos (o *locus coeruleus* e a rafe

mediana são exemplos de núcleos constituídos), mas ao contrário, com disposição frouxa e em todas as direções, constituindo, por exemplo, o que foi chamado de formação reticular, a qual se estende do bulbo até o mesencéfalo, com ramificações em direção ao tálamo e ao córtex cerebral. Outros sistemas partem do hipotálamo e do tálamo.

A identificação de neurotransmissores e do mecanismo bioquímico de sua produção foi um progresso muito importante porque mostrou haver diferentes grupos de células e sistemas moduladores, sendo alguns favorecedores da vigília e outros do sono. Como as substâncias são liberadas nos mesmos níveis de células efetoras, irá predominar sono ou vigília na dependência de qual é o neurotransmissor predominante naquele momento. Assim, surge o conceito de gradação do estado alerta (vigília, alerta exacerbado, sonolência, levemente adormecido, sono superficial e sono profundo), sendo este fato revelador de que o sistema não é sempre tudo-ou-nada, sempre traduzindo a expressão de qual microclima de neurotransmissor predomina naquele momento e em que intensidade. Então, o conceito é de modulação da excitabilidade dos neurônios, traduzindo-se no controle do estado de consciência, do grau de funcionamento de múltiplas funções orgânicas e da atividade comportamental. Há, hoje, um mapeamento muito preciso de todas as conexões da formação reticular e dos diversos núcleos do hipotálamo, do tálamo e do tronco cerebral com as diversas áreas do córtex e seus respectivos neurotransmissores (que são noradrenalina, serotonina, acetilcolina, histamina, adrenalina, dopamina, glicina, glutamato, ácido gama-aminobutírico – Gaba – e adenosina).

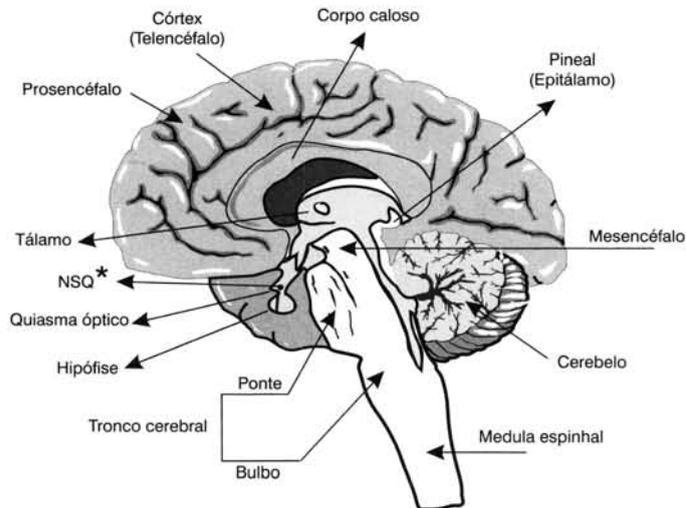
Muitos mecanismos de produção da vigília e do sono, bem como do balanço entre os dois, são atualmente conhecidos. Nesse sentido, a conceituação de vigília inclui a permanente (embora também cambiante) excitação das células corticais e de outros centros de expressão da vida de relação. Nesse particular, o sono pode ser entendido, em parte, como a depressão do estado geral de ativação do sistema nervoso.

Pelo menos dois sistemas de modulação neurológica podem, hoje, ser considerados, desde que se entendam todos esses mecanismos como expressão de sistemas complexos de controle oriundos de diversos núcleos e formações, como já relatamos, e agindo através de vários neuromoduladores produzidos nas regiões sinápticas pelas extremidades dos axônios.

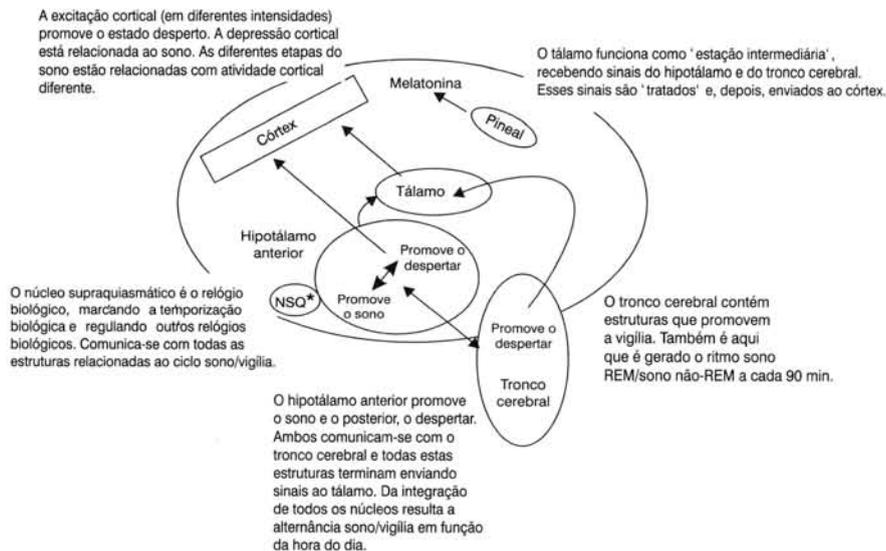
MECANISMOS INDUTORES E CONTROLADORES DO RITMO SONO/VIGÍLIA

Nos dias atuais, os progressos alcançados na compreensão da indução do sono e da vigília e de suas relações têm sido muito grandes. Sabemos, como já foi adiantado, com razoável detalhe e alto grau de comprovação experimental, sobre o jogo de transmissores oriundos de diferentes tipos celulares condensados sob a forma de núcleos ou difusamente distribuídos. É desse jogo cibernético de transmissores que dependem os estados de vigília e de sono e, dentro deste último, seus diversos estágios.

A Figura 1 é um diagrama das diversas regiões encefálicas envolvidas nos mecanismos supracitados. Na Figura 2 estão esquematizadas as relações das diversas regiões anatômicas da relação sono/vigília.

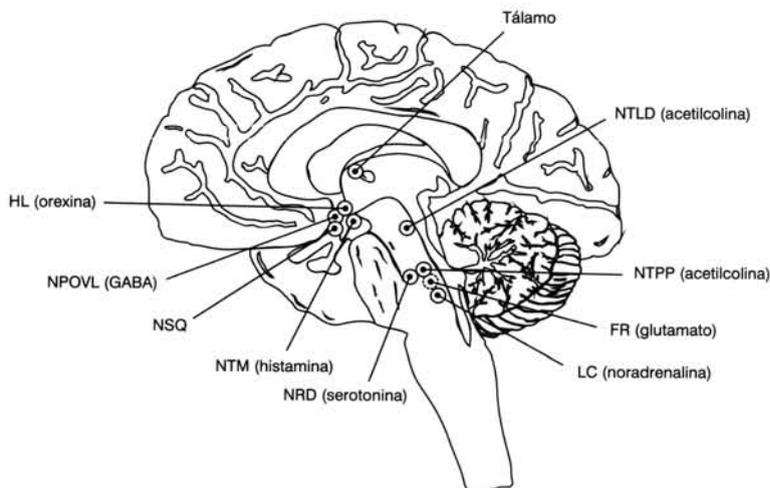
Figura 1 – Esquema anatômico das regiões e estruturas encefálicas envolvidas no ritmo circadiano sono-vigília

* Núcleo supraquiasmático

Fonte: Adaptado de Foster, R. & Kreitzman, L. *Rhythms of Life*. London: Profile Book, 2004.

Figura 2 – Esquema das relações entre diversas regiões do encéfalo envolvidas no ciclo sono-vigília

* Núcleo supraquiasmático

Fonte: Adaptado de Foster, R. & Kreitzman, L. *Rhythms of Life*. London: Profile Book, 2004.

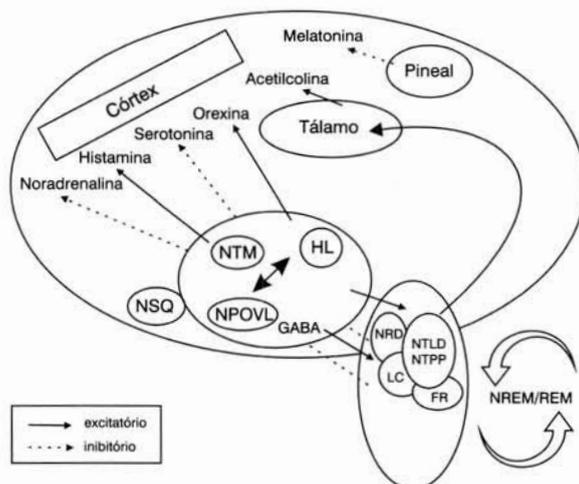
Em linhas gerais, a Figura 3 mostra a localização dos diversos núcleos e formações neurais envolvidos no ciclo dormir-despertar, com os respectivos neurotransmissores. A Figura 4 ilustra os principais mecanismos de inter-relação envolvidos na geração do sono e da vigília.

Figura 3 – Núcleos do encéfalo e respectivos neurotransmissores envolvidos no ciclo sono-vigília

FR = formação reticular; HL = hipotálamo lateral; NPOVL = núcleo pré-óptico ventrolateral; NSQ = núcleo supraquiasmático; NTLD = núcleo tegumentar laterodorsal; NTM = núcleo tuberomamilar; NTPP = núcleo tegumentar pedunculopontino.

Fonte: Adaptado de Foster, R. & Kreitzman, L. *Rhythms of Life*. London: Profile Book, 2004.

De modo geral, podemos dizer que o hipotálamo contém estruturas capazes de promover tanto o sono como a vigília. A interação dessas estruturas com o tronco cerebral produz um sistema oscilante sono/vigília. Os sinais hipotalâmicos resultantes do balanço sono/vigília são transmitidos ao tálamo e daí ao córtex cerebral. Também pode haver conexão direta entre o hipotálamo e o córtex. O núcleo pré-óptico ventro-lateral (NPOVL) do hipotálamo 'promove o sono', liberando ácido gama-amino butírico (Gaba), que é um neutransmissor inibidor do sistema nervoso. Os neurônios do NPOVL projetam-se e inibem o sistema ascendente do despertar (SAD) e o hipotálamo posterior. Outra parte do hipotálamo, o hipotálamo posterior, 'promove a vigília' através da liberação de orexina ou hipocretina, um neurotransmissor excitatório.

O núcleo supra-quiasmático (NSQ), o 'relógio biológico hipotalâmico', mais detalhado adiante, participa de forma conspícua nesse alternar do estado adormecido com o estado desperto, em suas interferências no hipotálamo.

Figura 4 – Esquema dos mecanismos indutores e controladores do ritmo sono-vigília

O núcleo supraquiasmático, como relógio biológico que é, induz e controla os mecanismos envolvidos no ritmo sono-vigília. O hipotálamo anterior induz o sono. O hipotálamo posterior e o tronco cerebral promovem o despertar e a manutenção do estado alerta. O tálamo, como 'estação intermediária', modula os estímulos de sono e de estado alerta. A glândula pineal, através da produção de melatonina, estimula o sono. Múltiplos estímulos neuroquímicos chegam ao córtex e, de seu balanço, resulta o estado de excitação ou depressão cortical. A alternância do sono REM e não-REM é resultado da interação de diversos núcleos do tronco cerebral.

Fonte: Adaptado de Foster, R. & Kreitzman, L. *Rhythms of Life*. London: Profile Book, 2004.

O sistema ascendente do despertar (SAD) 'promove a vigília'. Esse sistema encontra-se no tronco cerebral e é constituído por cinco regiões (núcleos e sistema reticular): núcleo tegumentar látero-dorsal (NTLD), núcleo tegumentar pedúnculo-pontino (NTPP), núcleo da rafe dorsal (NRD), *locus coeruleus* (LC) e núcleo túbero-mamilar (NTM), que liberam diversos neutransmissores excitatórios. Então, em linhas gerais, o tronco cerebral participa ativamente do despertar.

Os impulsos nervosos oriundos do tronco cerebral são dirigidos ao tálamo, que, da inter-relação com todas as outras informações, dirige a resultante ao córtex cerebral.

A oscilação sono REM/NREM é dependente da inter-relação dos núcleos do tronco cerebral e da formação reticular, também aí localizada. A interconexão entre neurônios REM e neurônios NREM gera um mecanismo oscilante de cerca de 90 minutos, que é o intervalo de alternância entre esses dois estados do sono.

A proximidade das diversas estruturas dos mecanismos sono/vigília com uma série de outros centros importantes permite inferir como se passam as diversas influências do sono em outras funções do organismo. Estas vão desde as funções controladas pela hipófise, ao psiquismo, ao controle de temperatura, aos mecanismos de saciedade e tantos outros.

VISÃO INTEGRADA DO RITMO SONO/VIGÍLIA

A manutenção da 'vigília' ocorre pelos seguintes mecanismos:

- Vias ascendentes excitatórias, originadas no hipotálamo posterior que se ramificam para diversas regiões do encéfalo, inclusive o córtex cerebral e o tálamo. Dessa forma, ao manterem o nível de atividade dos neurônios 'executores', propiciam a vigília.
- O modo de funcionamento de neurônios-relé do tálamo, de onde se originam as vias tálamo-corticais, é importante na excitação cortical. Esses neurônios-relé têm seu modo de funcionamento ligado a um canal de cálcio dependente de voltagem, em sua parede celular. Durante a vigília, a situação desse canal iônico é tal que a excitação cortical propiciada é elevada.
- Na manutenção da vigília, é fundamental o constante funcionamento da formação reticular e dos núcleos do tronco cerebral, conforme já detalhado.

O 'sono' ocorre quando são alterados quaisquer dos mecanismos citados. Então, dormir é, pelo menos em parte, mas não exclusivamente, o desligamento, por efeito de modulação dos mecanismos da vigília, dependente de outros sistemas difusos, envolvendo circuitos específicos. Dessa forma, os mecanismos do sono não-REM são:

- As vias ascendentes excitatórias são inibidas por neurônios do hipotálamo anterior. À medida que o dia transcorre e a noite chega, o feixe retino-hipotalâmico sinaliza ao principal relógio biológico que é representado pelo núcleo supra-quiasmático (NSQ) no hipotálamo anterior. Axônios aí originados dirigem-se para o hipotálamo posterior, bloqueando os núcleos túbero-mamilares, aí localizados. Os núcleos túbero-mamilares são importantes na manutenção da vigília, e este seria o mecanismo pelo qual os anti-histamínicos que atravessam a barreira hemato-encefálica atuariam, desencadeando sonolência. Quando o sono não-REM se instala, a atividade tônica dos neurônios mesopontinos na substância reticular e dos núcleos túbero-mamilares é interrompida, desaparecendo as oscilações corticais de alta freqüência e dando lugar a descargas sincronizadas tálamo-corticais lentas e de alta amplitude, que se apresentam no EEG como fusos do sono e ondas teta e delta.
- Os neurônios-relé do tálamo mudam seu modo de funcionamento, o que, em última análise, desliga ou atenua intensamente a excitação do córtex, levando ao sono.

Já o sono REM depende do funcionamento do sistema modulador dos núcleos do tronco cerebral, que agem sobre o tálamo e, assim, propiciam mudança do funcionamento dos neurônios-relé com ativação do córtex visual e do sistema límbico relacionado às emoções. Daí a natureza quase sempre visual e muitas vezes emocio-

nal dos sonhos, característicos desta fase do sono. Também é bom acenar para a existência das vias descendentes para a medula que levam ao relaxamento muscular.

Periodicamente, 90 minutos aproximadamente depois do início do sono não-REM, descargas dos núcleos tegumentares pedúnculo-pontinos e dos núcleos tegumentares látero-dorsais dão início ao sono REM; estes núcleos são ativos durante o sono REM e na vigília, e têm sua atividade inibida pelas descargas do núcleo dorsal da rafe e do *locus coeruleus*. É por isto que anti-depressivos, através do aumento da disponibilidade de serotonina e norepinefrina, reduzem o sono REM.

Na integração normal entre sono não-REM e REM, tem grande importância um conjunto de células no hipotálamo lateral que secretam o polipeptídeo orexina; tais células, quando comprometidas, dão lugar à narcolepsia.

'Acordar' (sair do período de sono) pode depender de:

- Grande estímulo sensorial como sons intensos e luz, com desligamento dos mecanismos do sono.
- Ação dos chamados neurônios do despertar do *locus coeruleus*.
- Ação de neurônios das regiões basais do lobo frontal.
- Mecanismo de modulação ascendente que influi sobre o tálamo, restaurando o pleno funcionamento do modo de transmissão com volta da excitação cortical plena.
- Funcionamento das vias descendentes para excitação dos mecanismos de ativação dos músculos esqueléticos.

Além de outras considerações, o sono tem duas características básicas: 1) é estado reversível, nisto diferindo da hibernação, do coma e da morte; 2) tem condições de responder a estímulos endógenos ou exógenos de modo limitado, mas, se tais estímulos se intensificam, o sono cessa e sobrevém o despertar. O sono apresenta-se como estado em que animais assumem determinadas posições: eqüinos dormem de pé, bovinos com olhos abertos, morcegos de cabeça para baixo, pássaros se fixam nos poleiros com seus pés e seres humanos preferem o decúbito para dormir. O tempo de sono varia, segundo as diversas espécies: duas horas na girafa, 20 nos morcegos e, quanto a nós adultos, dormimos em média 8 horas, nisto existindo variações individuais e conforme as diversas fases da vida; assim é que o feto dorme quase todo o tempo, o recém-nato 16 a 18 horas, caindo o tempo de sono para 14 horas no final do primeiro ano e para 12 horas aos três anos, chegando progressivamente ao padrão adulto.

Embora possamos ficar, em situações extremas, dias sem comer, tal fato não ocorre com o sono, não sendo possível manter-se o estado de vigília depois de dois ou três dias de privação de sono. Deste modo, é função biológica fundamental, envolvendo três processos básicos: 1) homeostático, determinado pela quantidade prévia de sono e vigília, da qual a necessidade imperiosa de dormir após prolongadas vigílias é

característica para que, com o sono, o organismo se recomponha; 2) circadiano, repetindo-se sono e vigília nas 24 horas; 3) ultracircadiano, evidente na própria organização do sono, envolvendo os dois estados diferentes de sono que se sucedem a intervalos de aproximadamente 90 minutos, o sono não-REM e o REM, que têm proporções diversas conforme o grupo etário focalizado; deste modo, no primeiro ano de vida, 50% do sono é REM, caindo para 20% aos três anos e assim se mantendo ao longo da vida.

Tem sido muito enfatizada a busca de uma 'substância do sono', que teoricamente seria acumulada durante a vigília até um limiar que provocaria o sono. Nesse sentido, parecem ser importantes certos moderadores como colecistoquinina e o peptídeo delta-indutor do sono. Também devem ser destacadas, como provocadores do sono, a prostaglandina D2 e a interleucina 1, aumentadas em processos inflamatórios e estabelecendo base para a conhecida relação entre febre e sonolência. Outra substância recentemente muito discutida é a adenosina para a qual diversos receptores, A1, A2a, A2b e A3, têm sido descritos e que se contrapõem à dopamina e, por isto, têm merecido atenção na doença de Parkinson. Estes receptores são bloqueados pela cafeína, daí o possível papel que tem sido atribuído a esta substância para a prevenção da doença de Parkinson e o valor da xícara de café para dominar o sono nas estradas. À medida que o dia passa, os níveis de adenosina aumentam, desencadeando sono e mobilizando ATP; o sono, deste modo, diminuindo os níveis de adenosina, restauraria as reservas energéticas. Finalmente, a melatonina, produzida pela glândula pineal, talvez a mais importante destas substâncias e que será detalhada mais adiante, aumenta desde o início da escuridão da noite e participa na manutenção do sono.

O TEMPO

Como o tempo é a base da Cronobiologia, permitimos-nos algumas considerações sobre o mesmo.

O Tempo e o Senso Comum

A experiência humana generalizada é tal que nossa civilização ocidental contemporânea lida sem dificuldades com a introspecção do conceito de tempo, a ponto de as concepções de presente, passado e futuro serem consideradas truísmos. Todos temos como verdade desnecessária de demonstração o fato de que o tempo passa sem parar, transformando o presente em passado e sempre se aproximando do futuro. Esta é uma noção que faz parte do senso comum. O momento presente é sempre seguido por outros e assim sucessivamente, de tal forma que os fatos estão sempre ocorrendo numa seqüência de vários 'presentes' que não são percebidos como pontos separados, mas como um desencadear harmônico e inelutável. Não percebemos, inclusive, a brevidade do momento presente que mal acaba de acontecer e já é passado, avançando de forma irresistível para o futuro.

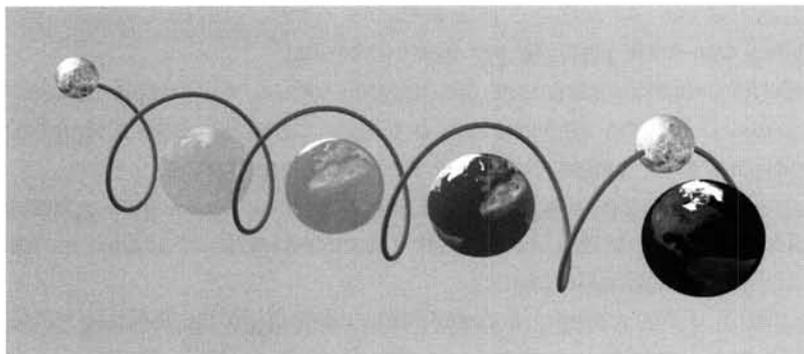
O passado é constituído por fatos que já aconteceram e, portanto, já deixaram de existir. O *reliquat* do passado é a memória. Mesmo acontecimentos muito recentes, do passado imediato, não perdem essa característica. Sobre eles não mais temos acesso, não podemos modificá-los, como atos perfeitos que são, e nosso alcance sobre eles só pode ser feito através da recordação.

O futuro é um conjunto de fatos que ainda não existe, embora saibamos que caminhamos celeremente para ele. Sobre o futuro, podemos ter apenas perspectivas, desejos ou planos.

Na verdade, o presente não é mais que uma fronteira entre passado e futuro, eternamente se deslocando. É um átimo entre o fato que acabou de acontecer e o que está por ocorrer. E nesse ponto móvel, equilibramos nossas vidas, sem maiores questionamentos, participando do desenrolar de um filme, que sabemos ter começo e fim, mas que é apenas ínfimo fragmento de uma imensidão chamada 'tempo', sobre a qual nada conhecemos, nem se teve início, nem se será finito.

O fugaz momento do presente é, por outro lado, a nossa realidade. A sucessão dos momentos presentes constitui a nossa vida, a oportunidade de intercâmbio com o mundo real. E, no entanto, o presente não é mais que a tênue interface entre passado e futuro.

O tempo é, pois, um conceito extremamente complexo, indefinível, perceptível apenas porque é fácil sentir que o agora já é passado imediatamente após ocorrer.

Figura 5 – Tempo blocado

Para a Física moderna, o conceito de passagem do tempo (seta do tempo) baseado no senso comum é apenas uma ilusão. A Teoria da Relatividade 'acabou com o tempo', no sentido de presente, passado e futuro. O termo 'tempo blocado' introduz a concepção de que toda a eternidade é constituída por um bloco delimitado pelas três dimensões espaciais mais a temporal. Assim, o tempo em que os fenômenos ocorrem é unitário. Nesta figura, estão representados os movimentos da terra e da lua, esta última formando uma espiral em torno da trajetória da terra. O bloco, dentro do qual ocorrem todos os fenômenos espaciais e temporais, dá o conceito de que tudo ocorre como um conjunto, excluindo a idéia de presente, passado e futuro.

Fonte: Adaptado de Davies, P. That mysterious flow. *Scientific American*, 16(1): 6-11, 2006.

As visões da Física Teórica sobre o tempo tornaram, a partir do início do século XX, muito mais complexa a concepção do tempo. Espaço-tempo deformável no entendimento da Teoria da Relatividade pode levar a variações do sentido do tempo, quando passado e futuro podem até ser invertidos.

Há até a concepção de que o tempo não existe, quando se especula que o 'tempo blocado' (Figura 5) faz na verdade parte de um bloco da realidade em que os acontecimentos constituem um conjunto sem separações ou seqüência e, então, o tempo é uma unidade desnecessária na descrição dos eventos (a vida, a História, o infinito). Embora difícil de incorporar, este entendimento é corrente nas teorias físicas modernas.

Percepção do Tempo

Além de uma indefinida sensação do passar do tempo, o homem moderno conta com marcadores palpáveis que lhe dão uma mensuração concreta do tempo e, mais que isso, referenciais bem definidos: o relógio e o calendário. Esses dois sistemas, que nos parecem tão estabelecidos, são, no entanto, de aperfeiçoamento relativamente recente.

A medição mais precisa do tempo, tornada possível pelo relógio mecânico e pelo calendário gregoriano, permitiu o estabelecimento de padrões, comportamentos e critérios que redundaram numa verdadeira revolução nas categorias mentais do homem medieval, como bem observou Jacques Le Goff. A partir desse ponto, toda a vida humana passou a ser regulada mais estritamente pelos critérios horários, anuais, sazonais. Assim, o modo de vida, as rotinas, as trocas comerciais, as atitudes, os contratos, as viagens, as relações interpessoais e entre grupos e nações passaram a ser reguladas com mais precisão por esses critérios.

Os aperfeiçoamentos modernos dos relógios tornaram a medida do tempo menos sujeita a erros. O homem moderno usa o relógio eletrônico com a simplicidade das coisas do dia-a-dia. O relógio atômico é de grande precisão.

Embora as marcações temporais permitidas pelo relógio e pelo calendário pareçam ser tão estritas e precisas, não resistem a uma superficial análise no tocante aos seus princípios e à aplicação prática.

Com efeito, o dia terrestre é dependente da rotação da Terra sobre si própria. Essa medida não é precisa a ponto de ser absoluta. O acúmulo de erros ao longo dos séculos pode redundar em diferenças consideráveis. Além do mais, não sabemos a respeito de possíveis variações dessa rotação por força de variáveis astronômicas e terráqueas incontroláveis.

A definição de que o dia começa com o nascer do sol não passa de uma convenção. Em termos de contagem das horas, também por convenção, o dia começa à meia-noite ou zero hora. De acordo com a latitude e a estação do ano, os dias e as noites têm durações diferentes.

Na dependência da longitude, a marcação horária é diferente. Assim, os antípodas têm diferenças de 12 horas e quando é dia num dos lados da Terra é noite no

outro. Isto, que é conceito introjetado em pessoas minimamente informadas, é difícil de entender fora da esfera intelectual, e pessoas não instruídas (como ainda há muitos milhões no mundo) absolutamente não compreendem o que lhes parece uma incongruência. Na prática moderna das viagens a jato, as conseqüências biológicas desagradáveis do *jet-lag* são a manifestação palpável dessas diferenças. Outro fato, mais marcante ainda, é o problema da Linha de Data Internacional traçada no oceano Pacífico e que, para respeitar determinadas unidades de arquipélagos e outros interesses, é traçada em zigue-zague. Aquém e além dessa linha, são contados dias diferentes, com um delta de 24 horas. Quem cruza a linha no sentido de Leste para Oeste perde um dia inteiro no calendário. Quem faz o trajeto inverso (Oeste para Leste) ganha um dia e aquela semana será de oito dias. Esse curioso fato foi aproveitado por Jules Verne como base para a contagem dos dias na aposta do personagem de *A Volta ao Mundo em 80 Dias*: parecia, ao viajante, que tinha levado 81 dias no seu périplo, mas descobriu, apenas na chegada, que cumprira o prazo, pois estava um dia atrás no calendário por ter ultrapassado a Linha de Data Internacional de Oeste para leste e completou a viagem dentro do prazo estabelecido (ganhara um dia, devido ao sentido de sua viagem).

Nosso sentimento de estabilidade em relação aos sistemas de mensuração e marcação do tempo é muito grande. Lembremos apenas os distúrbios causados na Inglaterra em 1916, quando, pela primeira vez, foi introduzido o horário de verão; o adiantamento de uma hora nos relógios sofreu grande oposição. Hoje, a providência de adotar o horário de verão é seguida por muitos países, inclusive o Brasil. Mesmo assim em nosso país, nos últimos anos, foi pleiteado e aceito que o horário de verão fosse medida adotada apenas em parte do território nacional. Lembre-se aqui que países de extensão continental como o Brasil, os Estados Unidos e alguns outros convivem o ano inteiro com horas locais diferentes por força de diferentes fusos horários.

Um outro problema a discutir é o nosso sentido interno de tempo. Ele certamente depende da sensação intrínseca da passagem do mesmo e tem correlação com o psiquismo e com as experiências externas em que o mundo exterior dá outras marcações. Dessas inter-relações com o ambiente, o sentido do tempo pode sofrer grandes mudanças. É da experiência humana geral o fato de que, quando estamos empenhados com muita atenção e geralmente com prazer num determinado ato, 'o tempo passa rápido' e que, ao contrário, quando o tédio e/ou desagrado comandam a ação, 'o tempo é longo'. Muitos fatores, além dos citados, interferem nessa percepção intrínseca do tempo, como: confinamento, fome, perigos, uso de drogas, ambiente desagradável, idade etc. Estudos recentes têm revelado um 'relógio de intervalo', mecanismo celular nervoso relacionado com essa sensação da passagem do tempo que envolve o corpo estriado, a substância *nigra*, o tálamo e um subconjunto especial de células corticais.

Não nascemos com o sentido do tempo. Ele parece ser adquirido pela criança nos primeiros três anos de vida e depende da demora em conseguir satisfazer suas

necessidades mais básicas, como saciar a sede e a fome. Na verdade, o sentido de tempo parece ser uma construção intelectual muitas vezes relacionada com o espaço que deve ser vencido para satisfazer as necessidades e, aqui, pela primeira vez, é introduzida a relação entre espaço e tempo.

De qualquer forma, o conceito pleno de tempo demanda o desenvolvimento da capacidade de abstração que só vem a ocorrer bem mais tardiamente na vida. Aos oito anos, parece que já existem os conceitos de antes e depois.

No tocante a comunidades primitivas existentes nos dias de hoje, há múltiplos estudos mostrando a dificuldade de introjeção do sentido de tempo. Os hopis do Arizona, estudados por Lee Whor, falam uma língua sem qualquer referência ao tempo. Os azandes, povo do Sudão, estudados por Evans-Pritchard, compactam presente e futuro, propiciando intervenção atual sobre acontecimentos que ocorrerão no futuro, o que é decorrência de atitudes místicas e propicia a atuação de oráculos e curandeiros. Os nuers, outra tribo do Sudão, também estudada por Evans-Pritchard, não possuem uma categoria temporal comparável à ocidental. Pensam e relacionam os acontecimentos como uma sucessão de atividades, apresentando uma curiosa marcação externa que pode até evocar as possíveis posições do homem pré-histórico. Essas marcações são acontecimentos importantes para aquela comunidade, tais como fatos ocorridos com os rebanhos e catástrofes (doenças, enchentes, secas, guerras).

Com esses estudos, podemos sintetizar que não há uma única concepção de tempo entre os homens e concluímos que nossa visão do assunto é uma entre muitas, provavelmente melhor e mais desenvolvida, mas não exclusiva no sentido de perceber e explicar a sucessão de eventos que se passa ante a vista de toda a humanidade.

De qualquer forma, nossa civilização é a que mais consciência tem do tempo, o que fez com que ele mais influísse no nosso estilo de vida. Continuamente, pautamos nossas ações pela marcação do tempo feita pelo relógio e pelo calendário. Consultar o relógio portátil (atualmente, de pulso) e organizar uma agenda de atos futuros em função do calendário são rotinas do homem moderno.

Seta do Tempo-Ciclo do Tempo

Outro problema do nosso microcosmo é que o tempo passa, escoa em direção ao futuro (seta do tempo), mas recorre sempre, o dia termina e começa outro dia, o ano termina e outro inicia (ciclo do tempo).

Essas considerações foram motivo de discussão em todas as civilizações e em todos os tempos, ora predominando uma das concepções, ora outra.

As concepções heraclíticas de mudança permanente na história dos homens estão também presentes no pensamento da civilização ocidental contemporânea. Mas não apenas da vertente grega do pensamento herdamos essa concepção. A filosofia judaica de que Deus criou o mundo em seqüência e a certeza da próxima vinda

do Messias são exemplos prototípicos do entendimento do tempo como seqüência, como seta que aponta para o futuro. Todas as revoluções sociais (americana, inglesa, francesa, marxista) e científicas (de Galileu, Darwin, Freud, Newton, Einstein) têm como base o conceito de progresso e como alvo o futuro. Qualquer entendimento de Evolução só tem sentido se mostrar mudança na comparação do agora com o antes e com o depois. Assim, nossa vida está incorporada ao conceito de seta do tempo. O conceito de 'novo' está intimamente ligado ao do tempo que avança na História.

Em contrapartida, o conceito de que o tempo recorre está muito evidente na constatação de que dia e noite se sucedem e o ano termina, recomeçando a seguir. É como se tudo fosse repetitivo. É a concepção de ciclo do tempo.

Grande polêmica sobre tempo-cíclico e tempo-contínuo sempre permeou as interpretações filosóficas, especialmente a grega, que é, sem dúvida, o começo dessa dualidade de pontos de vista que perdura até hoje.

Em várias e bem distintas civilizações foi constatada a repetibilidade periódica de fenômenos astronômicos. São exemplos a civilização egípcia, a maia e a cristã, explicitadas nas figuras 6, 7 e 8, certamente devido à força dos fatos geofísicos que dominam a vida na Terra.

Em múltiplas áreas das ciências, a constatação de repetição de fenômenos retoma o conceito de ciclo do tempo. No tocante à Medicina, as considerações sobre a seta do tempo são muito relacionadas às modificações orgânicas do evolver da vida e do envelhecimento, e aquelas sobre o ciclo do tempo têm conexão direta com a Cronobiologia e todo o desenrolar da matéria deste livro. A seta da idade e o ciclo dos fenômenos cronobiológicos não lutam entre si; são concepções humanas (e portanto interpretações da realidade) que causam tensão ao pensamento, mas sempre terminam por promover o melhor entendimento da vida. Podem servir para, juntas (e não separadas como aparentemente poderia acontecer), permitirem o avanço, a melhor compreensão dos fenômenos biológicos.

O conceito de ciclos que se repetem também está incluído na Bíblia: "O que foi é o que será; o que acontece é o que há de acontecer. Não há nada de novo debaixo do sol" (Eclesiastes, Prólogo - vs. 9).

Na profundidade das realidades percebidas pelo homem moderno, há necessidade das duas concepções de tempo, pois, enquanto uma (a seta) torna inteligíveis os fenômenos irreversíveis e que fluem, a outra (o ciclo) torna compreensível uma série enorme de fenômenos recorrentes.

Figura 6 – A deusa do céu, Nut, e o ciclo solar na concepção da civilização egípcia

Na cosmogonia da civilização egípcia, revela-se de maior importância a Grande Enéade (nove deuses) de Heliópolis. No começo era o caos, constituído de líquido informe, escuridão e silêncio. Atum ou Ra, o sol, emerge do silêncio para criar o mundo. De suas mãos e de sua respiração saem o deus do ar, Shu, e a deusa da chuva/umidade, Tepru. Estes últimos dão nascimento a Geb, deus da terra, e a Nut, deusa do céu, e, então, o universo foi criado. Geb e Nut uniram-se carnalmente, o que não era permitido por Atum. Este, então, enviou Shu para separá-los, o que possibilitou a vida sobre a terra e condenou Nut a não procriar em todos os dias conhecidos. Ocorre que o calendário de então era constituído de 360 dias, 30 dias em cada um dos 12 meses. Thot, o deus da sabedoria, resolveu ajudar Nut e conseguiu criar cinco dias extras com empréstimo da luz da lua, totalizando 365 dias no ano, o que permitiu a Nut dar à luz cinco filhos, cinco deuses: Osíris, Hórus (o velho), Set, Ísis e Nephthys, completando a Enéade. Nut, deusa do céu, é representada nua e arqueada, conformando a abóbada celeste. As extremidades de seus quatro membros que tocam a Terra correspondem aos quatro pontos cardeais. Para representar o ciclo solar e o recomeço a cada dia (ciclo do tempo), Nut é a peça fundamental, explicando a alternância do dia com a noite. Ao fim da tarde, quando o sol vermelho alcança o horizonte, ele é engolido por Nut e passa a noite percorrendo o corpo da deusa até que, na manhã seguinte, glorioso, é parido como sol nascente amarelo, vivicador de todas as coisas e muitas vezes representado por Khepri, o escaravelho sagrado. Lembremos que Atum-Ra é o criador de Nut, possivelmente seu marido enciumado que lhe lança um vaticínio negativo e, de uma certa forma, seu filho, já que dela nasce todas as manhãs.

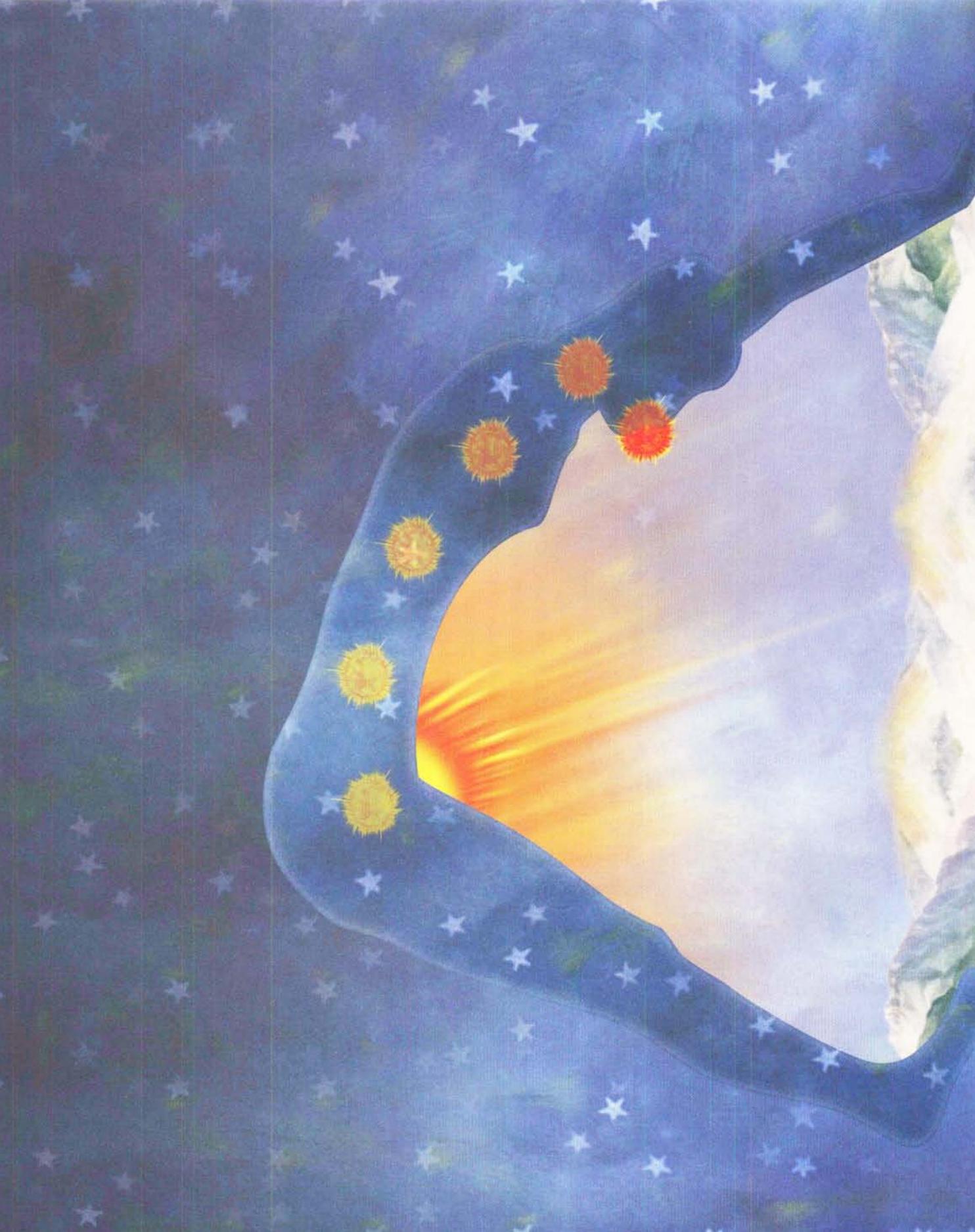



Figura 7 – O ciclo solar na civilização maia

A concepção dos maias em relação ao universo descreve três mundos: 1) o Mundo do Meio, que é a Terra, habitada pelos homens, é constituído de um quadrado que flutua num imenso oceano, fazendo limite com 2) o Inframundo, local dos mortos e de deuses específicos, constituído de nove níveis; 3) o Mundo Superior, constituído de 13 níveis, é o território dos deuses e dos astros. No centro do universo e alcançando os três mundos encontra-se a Árvore Cósmica, a seiba (*Ceiba pentandra*) sagrada justamente porque representa o eixo do mundo e a conexão entre Mundo Superior, Mundo do Meio e Inframundo. Os estudos astronômicos maias eram tão precisos que obtinham resultados mais exatos que os do calendário gregoriano atualmente vigente. Dentro dessa perspectiva, o sol era muito estudado, como astro de luz e vida, revelando uma das divindades mais potentes. Embora sem saber explicar o ciclo solar, em que o astro mostra-se brilhante durante o dia e está oculto durante a noite, a mitologia maia representava o sol noturno como um deus específico, GIII da Tríade de Palenque. Nesta figura, está representado todo o ciclo solar através de sua eclíptica, incorporando o trajeto diurno e o noturno (passagem pelo Inframundo). O curso diurno é o símbolo dos fenômenos da vida humana no período claro. À noite, a vida continua, porém o deus Jaguar, metáfora do sol noturno, avança pelo Inframundo para renascer no próximo dia e fechar o ciclo solar.

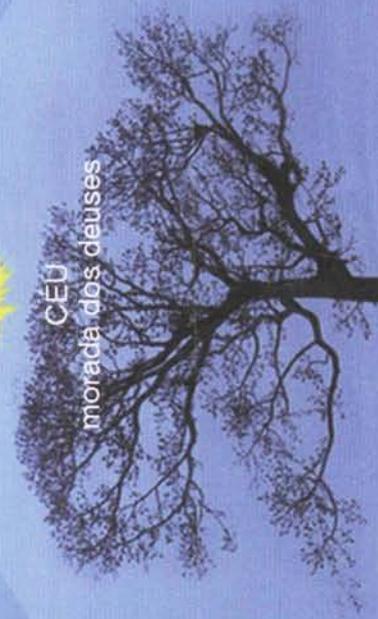
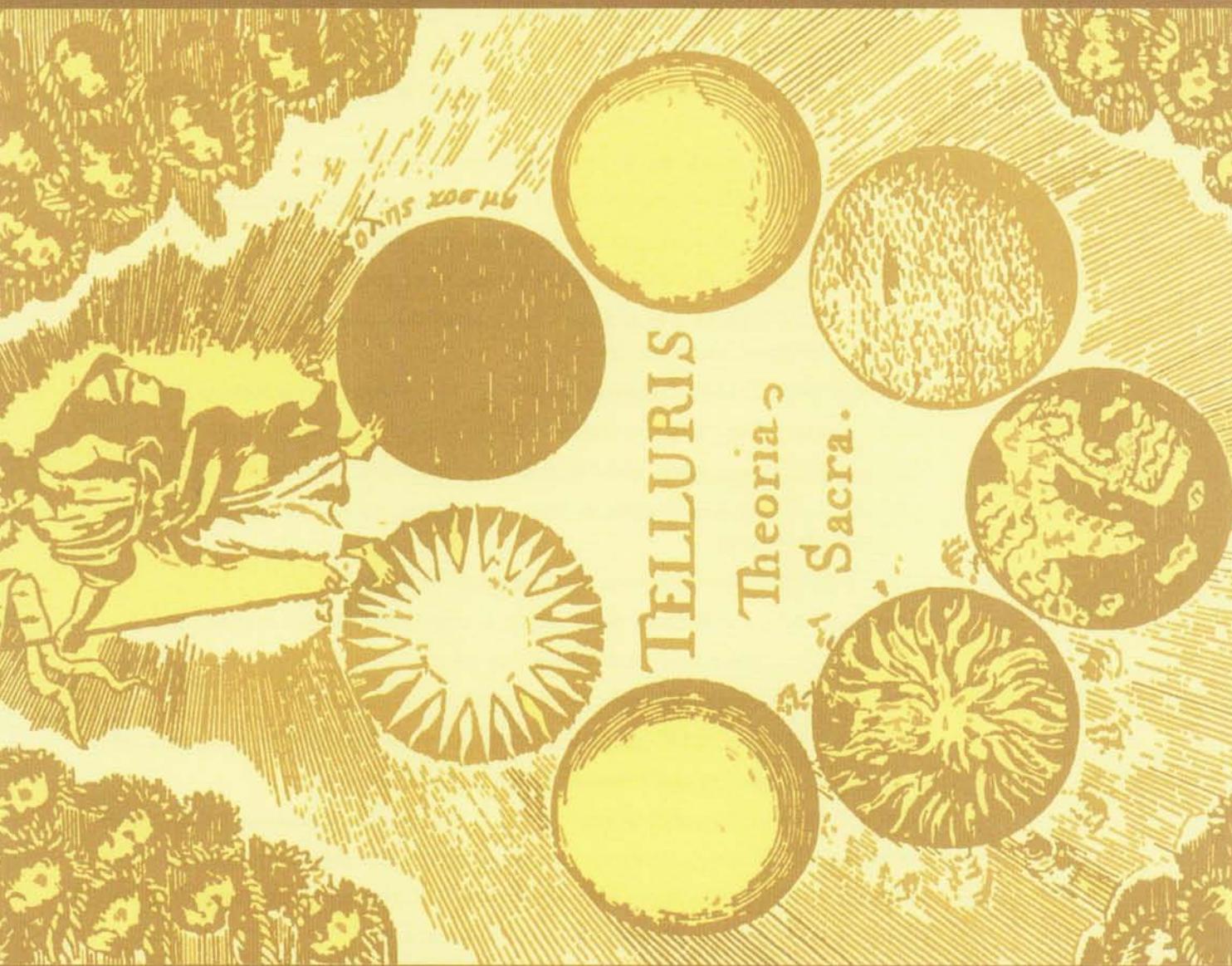



Figura 8 – Concepção cristã da seta do tempo associada ao ciclo do tempo

Frontispício da primeira edição de *Telluris Theoria Sacra* ('Teoria Sagrada da Terra') – 1690 – de Thomas Burnet. Nesta concepção, a história da Terra é feita seguindo a seta do tempo, porém na conformação de um círculo que termina por representar o ciclo do tempo. Jesus, sob o lema "Eu sou o alfa e o ômega", assenta seus pés sobre dois globos, que são acompanhados por cinco outros, formando, o conjunto, um ciclo. Segundo a tradição da corporação dos relojoeiros, devemos iniciar a interpretação no sentido horário, a partir do globo sobre o qual está o pé esquerdo de Jesus, seguindo até o último globo, o que está sob o pé direito. O primeiro deles é o da Terra original, caótico e amorfo, negro. A seguir, a Terra organizada, lisa do Éden, antes da queda. O terceiro é o dilúvio, com a representação das águas sobre a superfície da Terra: nessa representação, a pequena mancha escura acima da linha do Equador é a arca de Noé. A próxima é a Terra pós-dilúvio, com a crosta rachada em continentes: é o período que vivemos. A outra, futura, é o período da consumação pelo fogo, talvez fruto de hecatombe nuclear. A resolução ocorre na esfera seguinte, com a Terra expiada de pecados, lisa como a primordial, reino da volta de Cristo por mil anos. A última ocorrerá quando do Juízo Final, quando os justos não mais habitarão a Terra, que se transformará em estrela. Essa história é, sem dúvida, a seta do tempo, que mostra toda a história da Terra numa seqüência. Porém, os globos estão dispostos em círculo, e o que inicia em Cristo a ele retorna, fechando o ciclo.

Fonte: Figura e interpretação de Gould, S. J. *Seta do tempo. Ciclo do tempo – mito e metáfora da descoberta do tempo geológico*. São Paulo: Cia. das Letras, 1991.

TELLURIS
Theoria
Sacra.

BIBLIOGRAFIA

BANTI, A. *Galileu Galilei*. Lisboa: Portugalia, 1966.

BARROW, J. D. *A Origem do Universo*. Rio de Janeiro: Rocco, 1995.

BRUTON, E. *Histoire des Horloges, Montres et Pendules*. Paris: Editions Atlas, 1983.

CIPOLLA, C. M. *Clocks and Culture*. London: Collins, 1967.

DAVIES, P. That mysterious flow. *Scientific American*, 16(1): 6-11, 2006.

DÍAZ-MUNÕZ, M. et al. Correlation between blood adenosine metabolism and sleep in humans. *Sleep Res. Online*, 2: 33-41, 1999.

ELIOT, T. S. *Quatro Quartetos*. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1967.

FILKIN, D. *Stephen Hawking's Universe: the cosmos explained*. New York: Horper Collins, 1997.

FONTOURA, W. Tempo fugaz. *O Globo*, Rio de Janeiro, 1 jan. 1996, p 7.

FOSTER, R. & KREITZMAN, L. *Rhythms of Life*. London: Profile Books, 2004.

GOULD, S. J. *Seta do Tempo. Ciclo do Tempo – mito e metáfora da descoberta do tempo geológico*. São Paulo: Companhia das Letras, 1991.

GRIBBIN, N. *Tempo: o profundo mistério do universo*. 2.ed. Rio de Janeiro: Livraria Francisco Alves, 1983.

HAGEN, R. M. & HAGEN, R. *Egipto – Pessoas – Deuses – Faraós*. Köln: Taschen, 2003.

HAWKING, S. W. *Buracos Negros, Universos-Bebês e Outros Ensaios*. Rio de Janeiro: Rocco, 1995.

HAWKING, S. W. *Uma Breve História do Tempo: do Big-Bang aos buracos-negros*. 27.ed. Rio de Janeiro: Rocco, 1995.

INOUE, S. *Biology of Sleep Substances*. Boca Raton: CRC Press, 1989.

LENT, R. *Cem Bilhões de Neurônios*. São Paulo/Rio de Janeiro/BeloHorizonte: Atheneu, 2002.

LOUGHENA, M. *L'Écriture Maya*. Paris: Flammarion, 1999.

LOYN, H. R. *Dicionário da Idade Média*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 1990.

MADALENA, J. C. *O Sono: normal, patológico, terapêutico*. São Paulo: Fundo Editorial Byk-Procienx, 1979.

OATLEY, K. *O Cérebro: computador humano*. Lisboa: Editorial Verbo, 1972.

PONS, H. P. Patrimonio cultural de los grupos mayas: la ceiba. *Arqueologia Mexicana*, 28: 68-73, 1997.

PORTELLA-NUNES, E. *Espaço, tempo e transformação em medicina*. Rio de Janeiro: Memória ANM, 1983.

PRIGOGINE, I. & STENGERS I. *Entre o Tempo e a Eternidade*. Rio de Janeiro: Companhia das Letras, 1992.

REIMÃO, R. *Sono: aspectos atuais*. Rio de Janeiro: Atheneu, 1990.

ROSSI, P. *Os Filósofos e as Máquinas*. Rio de Janeiro: Companhia das Letras, 1989.

SCHULZ, R. & SEIDEL, M. *Egipto: o mundo dos faraós*. Köln: Könemann, 2001.

SPREYER, E. *Seis Caminhos a partir de Newton: as grandes descobertas na física*. Rio de Janeiro: Campus, 1995.

TOYNBEE, A. *Sobre o Ciclo do Tempo*. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1994.

VERSIAN, M. Calendas e idos. *O Globo*, Rio de Janeiro, 17 set.1994, p. 7.

WHITROW, G. J. *O Tempo na História: concepções sobre o tempo da pré-história aos nossos dias*. Rio de Janeiro: J. Zahar, 1993.

WRIGHT, K. Os tempos da nossa vida. *Scientific American-Brasil*, 1(5): 70-77, 2002.

ZUGER, A. Nighttime and fevers are rising. *New York Times*, Nova York, 28 set. 2004.

CRONOBIOLOGIA E SEUS MECANISMOS

2

José Manoel Jansen
Agnaldo José Lopes
Ursula Jansen
Domenico Capone

HISTÓRICO E BASES INICIAIS

A Cronobiologia é uma ciência que permeia toda a Biologia, influenciando praticamente todos os seres vivos em suas múltiplas funções. Os conceitos dessa nova ciência tendem a participar de todos os ramos do estudo dos seres vivos, inclusive na Medicina. Cada vez mais constatamos a importância dessas influências e nos perguntamos por que a Cronobiologia demorou tanto a se impor, já que muitos ciclos humanos e de outras naturezas são tão claros, como: ciclo menstrual, ciclos das plantas relacionados às estações, ciclos de movimentos das plantas em relação às horas dos dias, migrações de aves, hibernação etc.

A resposta a essa inquirição talvez passe por três pontos: a) a demora em constituir um corpo de doutrina que pudesse fazer suficiente pressão sobre o pensamento biológico; b) a dificuldade em desenvolver métodos convenientemente precisos para comprovar e explicar grande número de fenômenos temporais; c) a existência de conceitos biológicos de estabilidade incorporados à doutrina da homeostasia e que impediam o desenvolvimento das idéias de variação temporal.

Parece que Jean-Jacques De Mairan, astrônomo francês, foi quem fez o primeiro relato científico de um fenômeno temporal-cíclico observado em um ser vivo, em 1729, através de comunicação à Academia Real de Ciências de Paris. Um exemplar de *Mimosa pudica* (conhecida como sensitiva), existente num vaso da janela junto ao seu telescópio, apresentava movimentos de abrir e fechar as folhas, movimentos estes que pareceram ao astrônomo guardar relação com o dia e a noite. Curioso com o fato, De Mairan levou a planta para o porão do observatório e vedou toda a entrada de luz que pudesse dar a marcação da hora do dia. Observou, então, que os movi-

mentos das folhas mantinham-se. Assim, esse foi o primeiro exemplo de fenômeno temporal observado em livre-curso. Como, na época, todos os fenômenos semelhantes eram dados por conta de influência direta das flutuações de luz ou calor do ambiente, foi julgado por muitos que o astrônomo não conseguira fazer o isolamento perfeito da planta e a persistência dos movimentos era devida a qualquer marcação externa que tivesse persistido. A partir daí, muitas discussões e experimentos acerca dos movimentos da *Mimosa pudica* ocorreram.

Trinta anos após a comunicação de De Mairan, Du Monceau demonstrou que os movimentos da sensitiva eram independentes de variações ambientais de temperatura. Em 1832, De Candolle demonstrou que o período de variações das folhas da sensitiva, quando em livre-curso, era de 22 a 23 horas e não de um dia certo (24 horas). A seguir, Pfeffer, inicialmente incrédulo quanto a influências do tempo na sensitiva, terminou por se convencer do contrário, após experimentos estritos. Sem dúvida, quando um cientista muda a sua hipótese perante a evidência extraída de investigação bem conduzida, isto representa um peso muito grande no tocante a suas conclusões.

No terreno médico, a primeira manifestação de fenômeno cronobiológico foi a tese de doutoramento de Virey, na França, sobre variações circadianas da temperatura em pessoas sãs e doentes.

Charles Darwin, em publicação de 1880, dizia que os movimentos das plantas se devem a propriedades inerentes a elas próprias.

Desses primeiros relatos, já fica clara a essência das variações biológicas relacionadas ao tempo: 'as alterações são dependentes de mecanismos próprios do organismo, guardam relação com o tempo (dia, ano, semana etc.), mas são independentes do mesmo'. Tudo se passa como se um mecanismo 'aprendido' e relacionado ao tempo se tornasse independente do mesmo e, por conseqüência, autônomo (Figura 1). A luz e outros fatores externos guardam relação com esses fenômenos apenas como 'corretores' do período das variações apresentadas.

No decorrer da segunda metade do século XIX, de todo o século XX e deste início do XXI, milhares de experimentos em todos os ramos da Biologia documentaram sempre o mesmo: a existência de múltiplos ritmos alcançando praticamente toda a escala taxonômica e em múltiplas de suas funções.

Em 1935, Bünning introduziu um outro conceito fundamental que é a transmissão hereditária da marcação temporal. Estudando uma espécie de feijão, no tocante a movimentos do caule e das folhas, demonstrou a transmissão por hereditariedade dos períodos correspondentes aos movimentos.

A maioria dos autores concorda que a Cronobiologia veio a se impor como conceito definitivo e progressivo a partir de meados do século XX. Com efeito, hoje, compreendemos razoavelmente bem os mecanismos envolvidos e reconhecemos o fenômeno de forma ampla. Mesmo assim, ainda há necessidade de maior aceitação e, principalmente, de aplicação dos conceitos teóricos, especialmente na Medicina.

Dois exemplos dessa necessidade premente de aplicação, que correspondem a campos inteiramente comprovados, são: a) valores de normalidade das constantes biológicas – sabe-se que os valores normais são variáveis nas 24 horas, em qualquer setor da economia humana e, no entanto, há poucas tabelas de normalidade que levem em conta esse fato; b) cronofarmacologia – sabe-se das variações de absorção e de outros parâmetros da farmacocinética de múltiplas drogas em relação ao tempo, e as prescrições continuam sendo feitas como se não houvesse esses fenômenos.

OS CICLOS GEOLÓGICOS E ASTRONÔMICOS COMO BASES ANCESTRAIS DA TEMPORIZAÇÃO BIOLÓGICA

Os ciclos geofísicos e astronômicos, muito marcados, são influência permanente sobre toda a Terra, principalmente sobre os seres vivos nela existentes. As condições diurnas e noturnas são variáveis e se repetem alternadamente durante toda a duração da vida de qualquer organismo. O dia solar exerce papel fundamental na possibilidade de sobrevivência. Se houver oportunidade de adaptação alternada às condições do dia e da noite, há, evidentemente, mais chance de vida e reprodução. A marcação do dia depende, todos nós sabemos, da rotação da Terra. O ano solar, outro marcador astronômico de suma importância, pode determinar invernos arrasadores, verões dificílimos, secas, inundações etc. Portanto, as condições ecológicas podem propiciar a sobrevida de animais adaptados a variações temporais, por comparação a outros, desprovidos desse equipamento.

A lua, ao influenciar a Terra através de seu efeito de atração e que se faz sentir mais pelo fenômeno das marés, mas que tem também outras conotações, permite marcação nítida através do mês lunar, cuja maior expressão é o mês sinódico ou lunação (diferença entre duas luas novas ou duas luas cheias), que é de 29,53 dias.

MECANISMOS DE ANTECIPAÇÃO: IMPORTÂNCIA DOS CICLOS TEMPORAIS NA ADAPTAÇÃO DOS SERES VIVOS

É evidente que um ser vivo, com mecanismos capazes de adaptá-lo, quer morfológica, quer funcional, quer topograficamente, às variações cambiantes promovidas pelos ciclos geofísicos e de outra natureza, terá muito melhores chances de sobrevida que outros, desprovidos dessas vantagens. Esse conceito está embutido no princípio fundamental de persistência do mais apto, base de todo o discurso da Evolução. Embora essas considerações não façam parte do arrazoado inicial de Darwin nem dos primeiros estudos evolucionistas, hoje é perfeitamente assimilável à teoria da seleção das espécies, permitindo a sobrevida dos seres mais adaptados.

Os ciclos biológicos são de tal ordem que apresentam o fenômeno da 'antecipação'. Isto significa que as alterações ou mudanças necessárias ao enfrentamento de uma determinada situação relacionada ao tempo ocorrem independentemente de o fenômeno temporal se expressar. Assim, antes que uma variação da luminosidade

ou da temperatura ambiente apareça, já o organismo mostra seus mecanismos adaptativos. É como se 'adivinhasse' o que vai ocorrer a seguir. É a esse fenômeno que se denomina antecipação e que é uma das características mais típicas desses ciclos. É por isso que a planta sensitiva continua a fechar e abrir suas folhas em plena escuridão, sem necessidade da marcação da luminosidade para os movimentos foliares.

Qual mecanismo é responsável por esse fenômeno? Aqui aparecem duas vertentes. A primeira é decorrente basicamente da publicação de Peter Anokhin em 1974, na qual é postulado que as variações espaciais e temporais ocorreram na Terra mesmo antes do aparecimento da vida, estando, portanto, inscritas na matéria orgânica não viva, da qual se originou a vida e mesmo na matéria inorgânica. A vida primitiva, ao aparecer, já possuiria características fundamentais, relacionadas a essas variações e a ciclos temporais. Esses conceitos são adotados por alguns cronobiologistas, porém o mais provável é que a segunda linha de hipóteses esteja mais em conformidade com os recentes conceitos de hereditariedade, mecanismos cromossômicos e evolução. Essa outra tendência diz respeito à aquisição de características por variação e seleção natural em face da adversidade. Seres vivos que apresentassem determinadas características com mudanças temporais de comportamento ou metabolismo seriam mais aptos e sobreviveriam, transmitindo suas características aos descendentes. Diversos estudos genéticos têm confirmado esses mecanismos de DNA-RNA, o que, no entanto, não é prova cabal e definitiva em favor dessa segunda possibilidade, pois pode também corresponder a mecanismos positivos não surgidos por seleção, mas inscritos na matéria viva desde os primórdios, sem significar, necessariamente, a sobrevivência de um mecanismo mais perfeito por comparação a outros. A discussão teórica é que pende para a seleção, que estará mais conforme com todo o conhecimento atual sobre Evolução. Sem dúvida, as técnicas genéticas modernas de hibridização, reação em cadeia da polimerase (PCR) e outras poderão trazer grandes esclarecimentos em futuro próximo.

Mesmo com essa disparidade interpretativa, uma coisa, no entanto, é certa: o aparecimento dos mecanismos relacionados ao DNA e resultantes em alteração ciclo-temporais é muito precoce na evolução da vida, uma vez que se manifesta mesmo em seres unicelulares e se mantém em toda a escala filogenética. É possível que a seqüência da evolução tenha reforçado certas peculiaridades ou feito aparecer novos caminhos, mas, desde precocemente, o fenômeno já era provavelmente presente.

Um exemplo genérico e muito ilustrativo de ritmos temporais diversos em animais ou plantas diferentes e que significa adaptação ao ambiente é o dos nichos temporais. Numa mesma floresta (nicho espacial), por exemplo, há animais que se locomovem e se alimentam à noite, outros de dia, outros ao amanhecer e ainda outros ao anoitecer. Cada um preserva seu nicho temporal, evita a competição desenfreada e se protege. Outro exemplo marcante de nicho temporal é o das flores de

diversas espécies que se abrem em horas bem determinadas e diversas do dia, permitindo a polinização seletiva e garantida por parte de insetos como abelhas.

O tema dos nichos temporais mostra que as variações em relação ao tempo não são unívocas e devem, portanto, ter 'nascido' em momentos diferentes da evolução, sendo resultantes de diversas linhas desenvolvidas separadamente e não oriundas de um único e exclusivo fenômeno primitivo.

Sem dúvida, o tempo, como fator de seleção, é uma importante variável que se acrescenta ao edifício da Evolução e lhe traz nova significação e um desdobramento muito esclarecedor a respeito de miríades de fenômenos biológicos.

Um conceito genérico que aflora dos experimentos cronobiológicos é que o comportamento temporal dos seres vivos encontra-se ajustado às condições ambientais, permitindo-lhes relacionar-se com o 'meio externo' da forma mais adequada e nos horários corretos.

CARACTERÍSTICAS DA RITMICIDADE DOS SERES VIVOS

Os ritmos biológicos são nitidamente o aparecimento recorrente e regular de eventos fisiológicos, morfológicos ou comportamentais, antecipando-se a fatos externos, por força de mecanismos genéticos selecionados ao longo da evolução.

O referencial temporal pode variar muito. Assim, podemos ter ritmos:

- circadianos (*circa* + *diem*), com período aproximado de um dia. São considerados ritmos de 24 ± 4 horas;
- ultradianos, com período menor que 20 horas;
- infradianos, com período maior que 28 horas;
- circanuais, com período aproximado de um ano;
- circalunares, com período aproximado de uma lunação;
- circasseptanos, com período aproximado de uma semana;
- circamarés, com período aproximado de 12 horas.

Os ritmos circadianos são os mais estudados atualmente, até porque seguem uma freqüência relativamente alta e são muito relevantes na observação corrente. São exemplos marcantes os regimes repouso-atividade e sono-vigília. Estão relacionados à expressão clínica de um número muito grande de doenças, a variações de processos metabólicos e a componentes orgânicos.

Os ritmos ultradianos muitas vezes não apresentam marcadores conhecidos, na atualidade. Não obstante são muito importantes na fisiologia e na doença. São exemplos: eletroencefalograma, eletrocardiograma, freqüência respiratória. Recentemente, estudos eletrocardiográficos computadorizados têm demonstrado influências

simpáticas, parassimpáticas e de outras naturezas sobre os fenômenos elétricos temporais do coração.

Os ritmos infradianos são todos os circanuais, circalunares e circasseptanos.

Como podemos notar, os ritmos são denominados com o prefixo 'circa', justamente para denotar sua proximidade dos marcadores externos. A esse propósito, vale, neste momento, introduzir um conceito fundamental em Cronobiologia e relacionado a este detalhe que estamos discutindo. Como a marcação horária interna raramente é precisa (e vamos aqui considerar fundamentalmente os ritmos circadianos) em relação ao dia (externo), há mecanismos de ajuste para permitir a sincronização do ritmo endógeno com os eventos ambientais. Esses mecanismos são fundamentais para manter uma adequação perfeita, de forma a permitir a expressão correta do fenômeno tempo-fisiologia. Sem que isso se realize, não ocorre a vantagem evolutiva da ritmicidade. A esse fenômeno de ajuste denomina-se 'arrastamento', e ele está perfeitamente comprovado. Ao fator externo que comanda esse ajuste, denomina-se *zeitgeber*, que, em alemão, significa 'aquele que impõe o tempo'. O sincronizador externo mais comumente envolvido nos ritmos circadianos é a luz. Com efeito, a luz solar, mas também a luz de laboratório em condições experimentais, pode provocar ajustes de fase, possibilitando que, por exemplo, um ritmo endógeno de 25 horas seja arrastado ou ajustado para 24 horas.

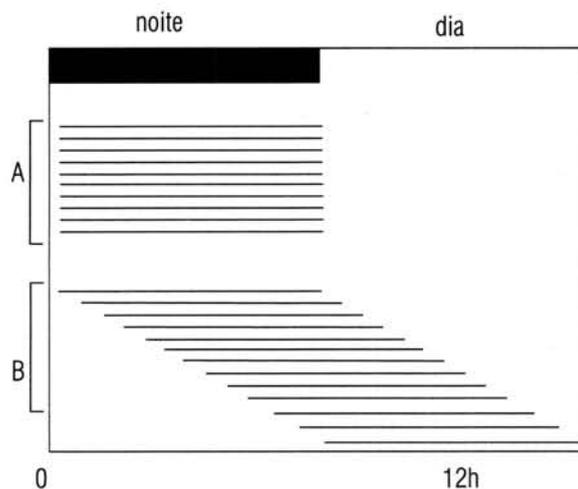
Quando dois fenômenos oscilatórios (ondas) unívocos ou de mesma direção apresentam os 'picos' no mesmo instante, diz-se que eles se encontram 'em fase'. O contrário, ou seja, quando ocorre dessincronização, é a condição 'fora de fase'. O que o *zeitgeber* provoca é o arrastamento da situação 'fora de fase' para 'em fase', permitindo o ajustamento de fase entre os dois fenômenos. Quando a fase ('pico') do marcador endógeno está adiantada em relação ao *zeitgeber*, diz-se que a diferença é positiva e, inversamente, é negativa se o ritmo endógeno estiver atrasado. Essa diferença pode ser expressa em ângulo de fase representado pela letra grega '*phi*' (ϕ). O ângulo de fase é a diferença de fases expressa em ângulo correspondente à fração dos 360° que for ocupada por essa diferença, em relação ao período total de 24 horas que corresponde a toda a circunferência. Como exemplo: num ritmo circadiano, 24 horas correspondem a 360°; se houver uma diferença de fase de duas horas, diz-se que o ângulo de fase dessa diferença é de 30°, valor obtido por simples regra de três, em que se obtém o valor de 30° em relação a 360°, comparativamente à relação de duas para 24 horas.

A luz, como dissemos, é o principal ajustador externo. Dependendo do animal (ou planta, ou organismo inferior) e do tipo de ritmo, funcionam a luz propriamente dita ou a ausência da mesma, ou o crepúsculo, ou a intensidade da luz ou o período da mesma. Tome-se como exemplo um pequeno roedor da floresta com hábito noturno de vigília e atividade; o ajustador é o início do período

escuro, quando ele inicia suas atividades, ajustando o período do ciclo endógeno. O inverso pode ser dito em relação ao homem, animal diurno, quando o *zeitgeber* é a luz e não o escuro.

O ajustamento pelo *zeitgeber*, como é fácil concluir, deve ser realizado a cada ciclo, quando é feita a correção da diferença de fase, e esse arrastamento dá-se por avanços ou atrasos da fase do ritmo endógeno. O *zeitgeber* funciona mais como a interface claro/escuro ou escuro/claro.

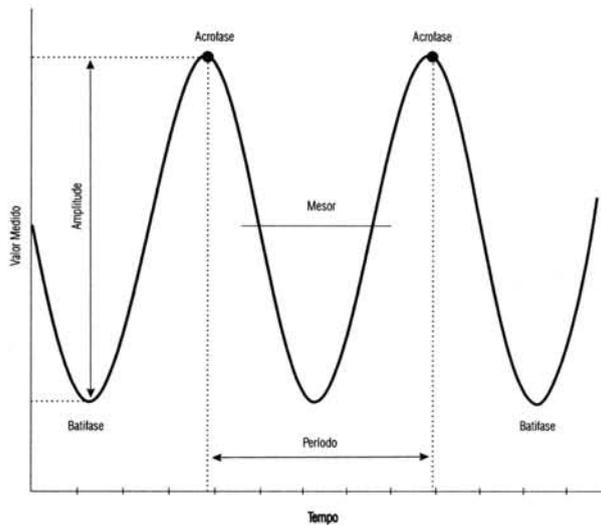
Se um ritmo circadiano é estudado em um animal (ou planta, ou organismo inferior) isolado de seu ambiente e, portanto, sem *zeitgeber* (em livre-curso, como é dito tecnicamente), o ritmo se manifesta com seu período primitivo, de 25 horas, por exemplo. Assim, há uma deriva constante e, a cada dia, o ritmo avança uma hora em relação ao dia solar. Ao final de 12 dias, o avanço terá sido de 12 horas, exatamente em oposição de fase. O 'pico' do fenômeno ocorrerá exatamente quando deveria estar no seu mínimo (Figura 1).

Figura 1 – Estudo em livre curso

Em A – Atividade de ratos obtida em ciclo claro/escuro de 24h. Em B – Estudo em livre curso. Há uma deriva do ritmo que não é espontaneamente de 24h.

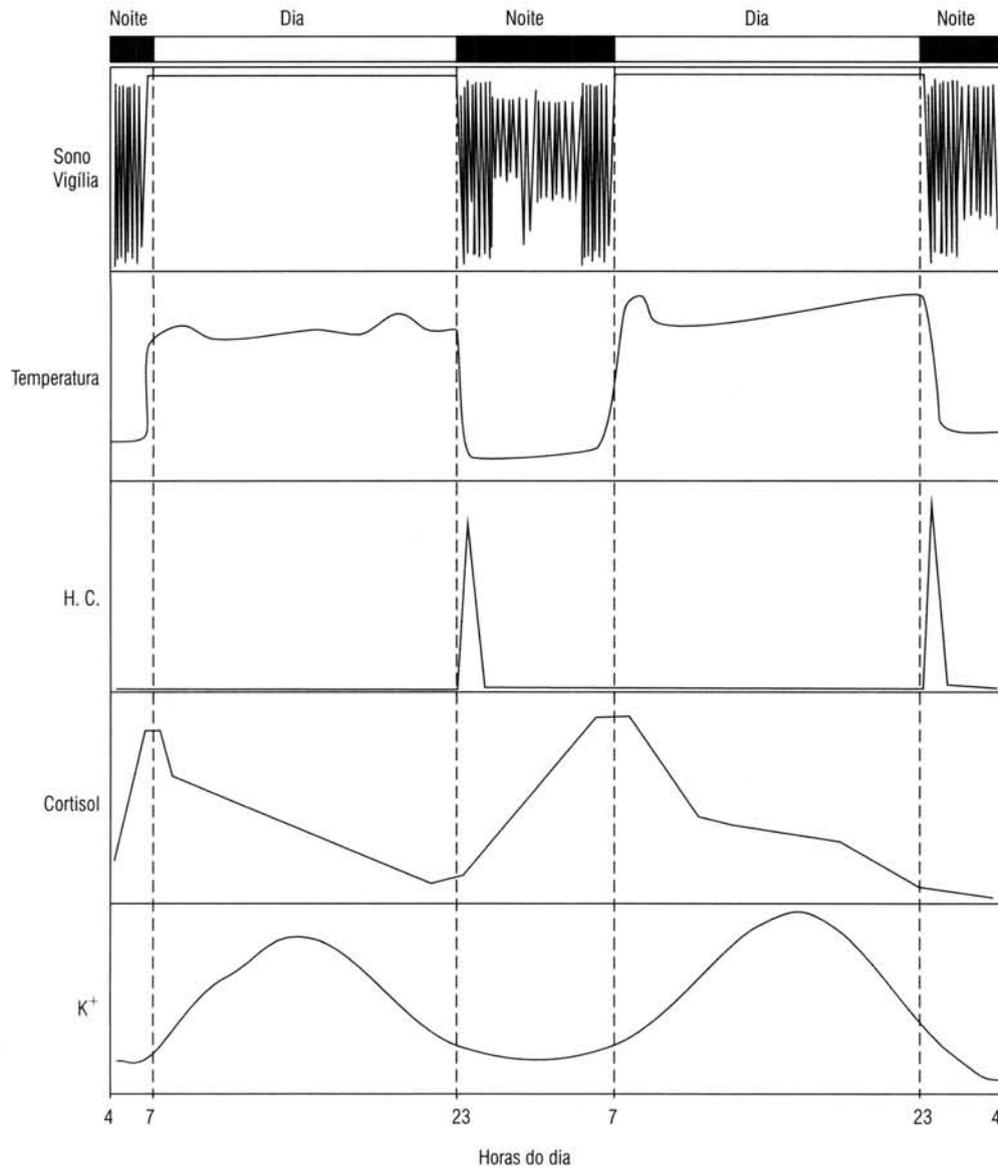
Fonte: Adaptado de Cippola-Neto, J.; Marques, N. & Menna-Barreto, L. S. *Introdução ao Estudo da Cronobiologia*. São Paulo: Ícone/USP, 1998.

Em geral, os ritmos circadianos são bem ajustados a uma curva sinusoidal com um período arrastado de 24 horas. Assim, a diferença entre dois 'picos' é de 24 horas e há uma perfeita seqüência de ondas que alternam altos e baixos a cada 12 horas. Embora nem todos os ritmos sigam uma curva tão regular, esse ajustamento é o geralmente utilizado, por questão de facilidade matemática, já que o modelo mais adequado a descrever realisticamente uma curva com características um pouco diferentes seria de extrema complexidade.

Uma curva sinusoidal permite a determinação de diversos parâmetros que a definem (Figura 2).

Figura 2 – Curva sinusoidal e seus parâmetros

Esse tipo de curva é a ajustante da maioria dos ritmos circadianos. Estão representados: acrofase, batifase, amplitude, mesor e período.

- Acrofase – maior valor obtido na oscilação. É o 'pico'.
- Batifase – menor valor obtido na oscilação. É o nadir ou mínimo.
- Amplitude – diferença entre acrofase e batifase.
- Período – diferença, em horas, entre duas acrofases.
- Fase – hora do dia em que ocorre a acrofase.
- Mesor – média dos valores de acrofase e batifase. Na verdade, corresponde ao valor médio da função cosseno de todos os valores da oscilação. Mesor é uma sigla de *Midline Estimating Statistic of Rhythm*.
- Índice A/m – índice percentual para expressar a variação dos valores reduzidos à curva sinusoidal. 'A' é a amplitude e 'm' é o mesor.

Figura 3 – Tipos de ritmo circadiano

Homem sob ritmo claro/escuro (período claro de 7 a 23h).

Painel superior: sono – ritmo tudo ou nada.

Segundo painel: temperatura retal – ritmo de onda quadrada.

Terceiro painel: hormônio do crescimento – ritmo com curva do tipo pico único.

Quarto painel: cortisol – ritmo com onda sinusoidal.

Quinto painel: excreção urinária de potássio – ritmo do tipo onda sinusoidal.

Fonte: Cipolla-Neto, J.; Marques, N.; Menna-Barreto, L. S. *Introdução ao Estudo da Cronobiologia*. São Paulo: Ícone Editora, USP, 1998 – do original de Moore-Ede, M. C. & Sulzman, F. M. Internal temporal order. In: Aschoff, J. (Ed.) *Handbook of Behavioral Neurobiology: biological rhythms*. New York: Plenum Press, 1981.

O estudo matemático da série temporal que corresponde à oscilação dos valores medidos durante vários dias pode ser feito através de modelos que considerem os valores expressos em cosseno e seno.

Diferentemente dos ritmos expressos pela curva sinusoidal, existem outras curvas de padrão francamente diverso (Figura 3). São exemplos, ondas quadradas e pulso único a cada 24 horas. Um exemplo de ritmo com onda quadrada é o da temperatura, em sua distribuição nas 24 horas: por volta das 23 horas, ocorre queda súbita com manutenção da mesma temperatura até por volta das seis horas, quando ela cresce abruptamente, mantendo-se quase a mesma no período que vai até as 23 horas. O pulso diário de produção de hormônio do crescimento, verificado no entorno de zero hora, é o exemplo de ritmo com pulso único.

ORDEM TEMPORAL INTERNA: RELÓGIOS BIOLÓGICOS

Há grandes vantagens em um organismo conseguir manter ritmos circadianos sincronizados internamente, de tal forma que fenômenos correlatos possam ser desencadeados com a relação temporal adequada. Essas relações internas são, geralmente, ajustadas com as condições externas pelos *zeitgeber*. A vantagem evolutiva dessa sincronização é evidente e propicia um ganho enorme não só na vida de relação como também na harmonia interna do organismo.

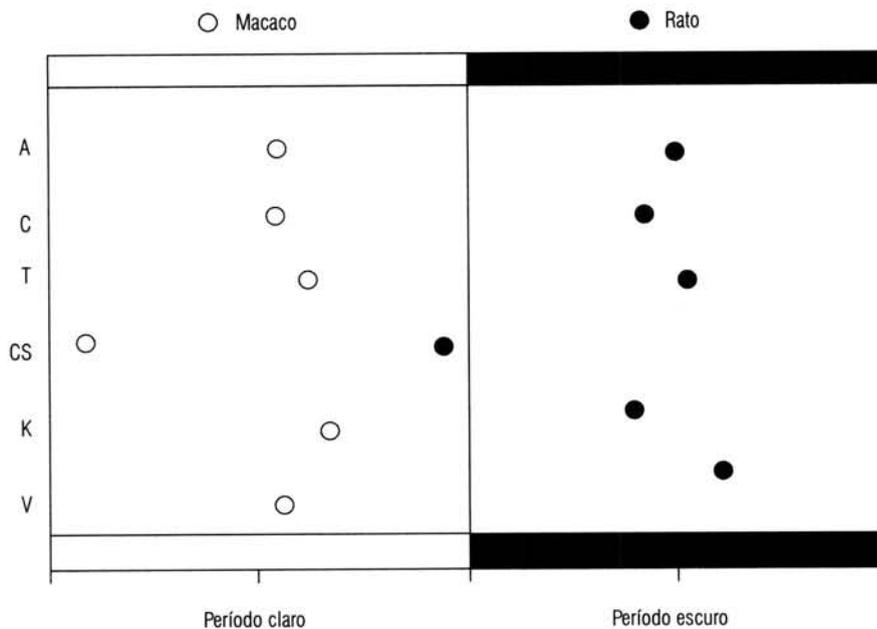
O mapa de fases de diversos fenômenos pode ser construído de forma a se perceber a ordem temporal interna daquele organismo. Desse modo, pode-se perceber as relações dos vários ritmos em sincronização com o ciclo de 24 horas, bem como entre si. Ficam, então, claras as relações de agregação de funções que precisam ocorrer em momentos muito próximos e, ao contrário, o afastamento de ritmos que devem ocorrer aproximadamente em oposição de fase.

É muito esclarecedor comparar os mapas de ordem temporal interna de animais noturnos e diurnos (Figura 4), onde fica patente a organização dos ciclos que se manifestam em oposição de fase. No exemplo mostrado na Figura 4, tanto o macaco (hábito diurno) quanto o rato (hábito noturno) apresentam o mesmo perfil de atividade, de comer, da temperatura corporal, do cortisol plasmático, da excreção urinária de potássio e do volume urinário; a única e fundamental distinção é que todos os ritmos têm uma diferença de fase de 12 horas ou aproximadamente. E isso ocorre devido ao antagonismo do hábito de atividade: diurna, para um, e noturna, para o outro.

Na maioria dos casos, essas relações internas de fase dos diversos ritmos são estáveis e independentes de marcação externa. Animais deixados em livre-curso, afastados de qualquer *zeitgeber*, portanto, continuam a apresentar a mesma ordem temporal interna. Se ocorrer uma deriva, todas as fases comportam-se da mesma maneira, mantendo a sincronização interna. Esse acoplamento muito bem mantido denuncia a presença de um ou mais de um relógio interno que, na possível ocorrência de mais de um, funcionam muito ajustados.

Em algumas ocasiões, raras, após muito tempo em livre-curso, pode ocorrer que algumas variáveis rítmicas apresentem dessincronização interna, chamada de espontânea. Esse fenômeno é dito forçado quando os organismos são expostos a algum *zeitgeber* (geralmente a luz) com períodos anormais e/ou variáveis. Homens submetidos artificialmente, por *zeitgeber* sobre livre-curso, a ritmo claro/escuro de 26 horas apresentam ritmo de atividade/repouso arrastado para as 26 horas, mas tal não ocorre com o ritmo de temperatura corporal, levando, então, à dessincronização interna forçada.

Os vôos transmeridianos são outro exemplo desse fenômeno ao deslocarem a fase do *zeitgeber*, levando à necessidade de ressincronização de toda a ordem temporal interna. Sabemos que a dessincronização é transitória e demanda um certo tempo para ser ajustada.

Figura 4 – Comparação das acrofases de ritmos circadianos de macaco de cheiro (*Saimiri sciureus*), no painel da esquerda, e do rato (*Rattus rattus*), no painel da direita

Ritmo claro/escuro de 12/12h. O período escuro está representado por barras escuras. A = atividade, C = comer, T = temperatura central, CS = cortisol plasmático, K = excreção urinária de potássio, V = volume urinário.

Fonte: Cipolla-Neto, J.; Marques, N. & Menna-Barreto, L. S. *Introdução ao Estudo da Cronobiologia*. São Paulo: Ícone Editora, USP, 1998 – do original de Moore-Ede, M. C. & Sulzman, F. M. Internal temporal order. In: Aschoff, J. (Ed.) *Handbook of Behavioral Neurobiology: biological rhythms*. New York: Plenum Press, 1981.

O conhecimento de ordem temporal interna tão bem estruturada promoveu a demanda por relógios biológicos ou osciladores internos. A história dessa procura é de nossos dias e se desenvolveu nos últimos 50 anos. Por 'relógio biológico', entenda-se uma estrutura neurológica conectada a um órgão receptor de *zeitgeber* (nos animais, possivelmente os olhos, para receber a luz) e que promova ritmos oscilatórios, geralmente circadianos, através de hormônios, do sistema nervoso e do sistema imunológico.

Até os anos 60 do século passado, conhecia-se a transmissão do estímulo óptico pelo trato óptico principal (TOP) e pelo trato óptico acessório (TOA). A lesão pós-quiasmática desses tratos era incapaz de interferir na ritmicidade orgânica, ao passo que a lesão pré-quiasmática eliminava a ordem temporal interna, alterando a amplitude dos ritmos e seu acoplamento. Daí, deduziu-se que deveria haver um núcleo nervoso com conexões com a retina através da porção pré-quiasmática e que este agiria como relógio biológico. Já nos anos 70 do século XX, essa terceira via era tida como certa e considerada como projeção para o núcleo ritmogênico. Através de técnicas sofisticadas, Moore, Lenn, Hendrickson e outros demonstraram a conexão das vias ópticas diretamente da retina para a região hipotalâmica anterior (feixe retino-hipotalâmico), especificamente para os núcleos supraquiasmáticos (NSQ), justamente a sede do relógio biológico principal.

Os NSQ são dois conglomerados celulares, com cerca de 10.000 células cada um e volume aproximado de 0,068 mm^3. Localizam-se no hipotálamo ventral anterior. Experimentalmente, em animais, a lesão dos NSQ elimina a ritmicidade de múltiplas funções, mas não de todas elas. No final da década de 70 e início da de 80 do século XX, muitos investigadores comprovaram que com essa lesão ficam eliminadas não apenas a sincronização dos ritmos relacionados a seguir, mas também a própria existência dos mesmos: atividade/repouso, sono/vigília, comportamento exploratório, comportamento de autolimpeza, comer, beber, serotonina plasmática, temperatura cutânea, freqüência cardíaca e hormônio do crescimento.

Hoje, está bem claro que os NSQ são constituídos de células heterogêneas com diferentes funções, inclusive utilizando diferentes neurotransmissores. Influenciam o sistema endócrino, o sistema nervoso autônomo e o sistema imunológico.

Os NSQ também enviam fibras eferentes para outros locais do sistema nervoso central, como o núcleo geniculado lateral e a rafe, que podem veicular várias de suas funções.

Além disso, os NSQ demonstraram ritmo de atividade elétrica celular compatível com sua posição de relógio biológico.

Em 1985, Takahashi e colaboradores mostraram que, se um animal, que teve seus NSQ lesados com perda da ritmicidade endógena, receber transplante de células do NSQ de um feto, recupera vários ritmos circadianos fisiológicos e comportamentais.

A busca de um segundo relógio biológico vem da constatação de que não é a totalidade dos ritmos que se mostra sujeita ao NSQ. Nas aves, foi demonstrado que a

pineal pode representar esse papel, através da secreção de melatonina, um hormônio produzido a partir da serotonina com intervenção das enzimas hidroxiindol-ortometil-transferase e N-acetil-transferase. Em ratos, a 'melatonina', administrada farmacologicamente, pode sincronizar ritmos circadianos em livre-curso. Lembre-se que, evolutivamente, a pineal é um 'olho', o 'terceiro olho', funcionando como fotorreceptor em peixes, anfíbios e répteis. Nos mamíferos, apesar de a melatonina não ser geradora da ritmicidade circadiana, desempenha importantes papéis, como surtos sazonais de atividade sexual e reprodução; regulação da produção de corticosteróides suprarrenais; ação do sistema imunológico; participação nos mecanismos do sono.

A melatonina é produzida à noite, atingindo os níveis máximos entre 2 e 4 horas da madrugada. A exposição de ratos à luz artificial intensa durante a noite induz inibição de sua produção. Esse hormônio (melatonina) pode agir também como possível sincronizador interno do sistema circadiano, constituindo-se como o agente de um segundo relógio biológico que poderia até agir diretamente sobre o NSQ diminuindo suas ações metabólicas durante a noite (obscuridade).

De qualquer forma, não se pode ainda tirar conclusões muito embasadas sobre o sistema pineal/melatonina e, no homem, a localização do segundo relógio ainda não está definitivamente determinada, sendo muitas as pesquisas direcionadas neste sentido.

Os relógios biológicos principais (provavelmente dois) interagem entre si, além de controlar e organizar a ação de outros osciladores secundários. Trata-se, pois, de um sistema hierarquizado, multioscilatório. Além disso, o esquema de retroalimentação é comprovado e difusamente presente, servindo para 'afinar' o funcionamento do sistema. A retroalimentação, aliás, já era sobejamente conhecida em Endocrinologia, há muitas décadas. A Figura 5 resume esse sistema hierarquizado com retroalimentação.

No homem, com estudos em livre-curso e isolamento temporal, foi possível esquematizar uma relação entre os dois relógios biológicos da forma como mostrada na Figura 5. À direita está o NSQ, que comanda o ritmo vigília/sono, vários ritmos comportamentais, a temperatura cutânea e o hormônio de crescimento. O segundo relógio pode, na verdade, vir a ser considerado o principal porque, em livre-curso, tem período de 25 horas e predomina sobre o NSQ quando em acoplamento normal com *zeitgeber* funcionante; tanto é que a maioria dos ritmos circadianos apresenta também o período de 25 horas. Como já foi exposto, a localização do segundo relógio não é conhecida, sabendo-se apenas que não está no hipotálamo anterior, pois processos destrutivos dessa região não alteram os ritmos controlados pelo segundo relógio.

Figura 5 – Organização do sistema de ordem temporal interna

Relógios Centrais

NSQ

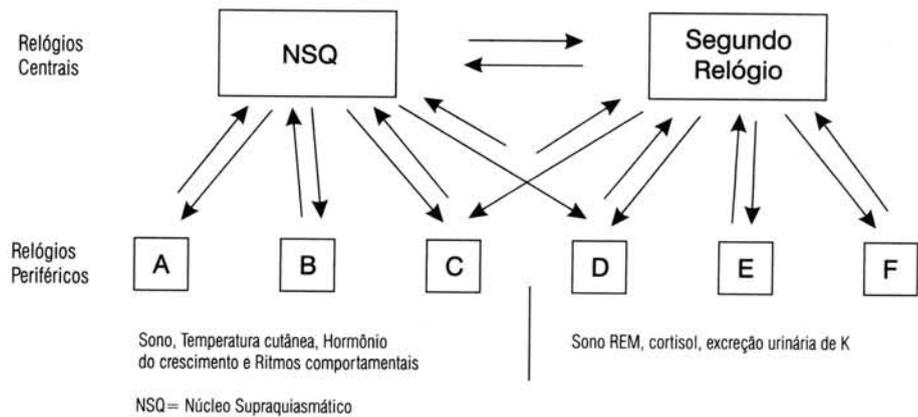
Segundo Relógio

Relógios Periféricos

A B C D E F

Sono, Temperatura cutânea, Hormônio do crescimento e Ritmos comportamentais

Sono REM, cortisol, excreção urinária de K

NSQ= Núcleo Supraquiasmático

Trata-se de um sistema multi-oscilatório hierarquizado com mecanismos de retroalimentação reguladora. Dois relógios biológicos centrais (NSQ e 2º relógio) comandam a ação de diversos relógios periféricos de forma integrada.

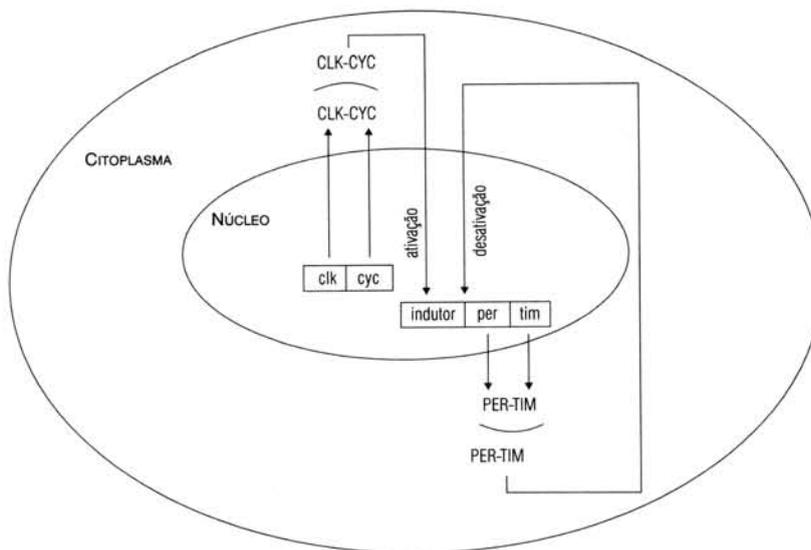
Nos anos 90 e já no século XXI, foram descobertos quatro genes capazes de ordenar o ciclo circadiano em insetos, camundongos e no homem.

Hoje, já temos conhecimento acerca dos mecanismos moleculares e genéticos da temporização biológica. Os quatro genes envolvidos são:

- *per* (de *period*);
- *clk* (de *clock*);
- *cyk* (de *cycle*);
- *tim* (de *timeless*).

Funcionam em pares (*clk/cyk* e *per/tim*) de tal forma que, num sistema de indução de produção de proteínas específicas no citoplasma e entrada dessas proteínas no núcleo, cria-se um mecanismo de ativação e desativação dos genes que se cumpre respeitando intervalo de tempo 'circadiano'.

Detalhando esse mecanismo e explicando a Figura 6, podemos resumir as etapas da seguinte forma: os genes *clk* e *cyk* enviam seus RNA mensageiros que vão induzir a produção das respectivas proteínas no citoplasma. As duas proteínas acoplam-se, formando o complexo *CLK-CYK*. Este conjunto entra no núcleo e ativa o segmento genético de uma cadeia de DNA que atua como *promoter* ou indutor dos genes *per* e *tim* os quais vão produzir os RNA mensageiros que vão levar à produção das proteínas *PER e TIM*; estas, ao se acumularem lentamente, vão levar ao complexo molecular *PER-TIM* o qual, com o tempo, vai introduzir-se no núcleo. Aí, então, processa-se a essência da alça de controle circadiano quando, no tempo certo, *PER-TIM* passa a impedir a ativação dos genes *per* e *tim* pelo complexo *CLK-CYK*, havendo um retrocontrole da produção de *PER* e *TIM*. Com o passar do tempo, há degradação espontânea do complexo *PER-TIM* e, novamente, *CLK-CYK* passa a ativar os genes *per* e *tim*.

Figura 6 – Detalhamento do funcionamento dos mecanismos genéticos do relógio biológico

Esquema do sistema de ativação/desativação de quatro genes e suas respectivas proteínas responsáveis pela marcação temporal do funcionamento celular.

Fonte: Genes: clk/cyc/per/tim. Proteínas CLK/CYC/PER/TIM

Recentemente, ficou confirmada a hipótese dos osciladores múltiplos. Com efeito, foi demonstrado que existem variações circadianas cardíacas e hepáticas (em camundongos) com acrofases se manifestando em horários diferentes. Quase todas as células contêm seu próprio relógio de atividade com mecanismos oscilatórios.

Também nos últimos anos ficou demonstrada a influência de vários *zeitgeber* como modificadores de osciladores periféricos. Assim, Menaker mostrou que alterações no horário das refeições de ratos podem alterar o ritmo das funções hepáticas que passam a não obedecer ao ritmo claro/escuro orquestrado pelo NSQ. Como conclusão, e em acordo com o esquema apresentado anteriormente de sistema multioscilatório, os osciladores periféricos recebem influência de outros marcadores além da luz: alimentação, estresse, temperatura, exercícios físicos.

O APARENTE DILEMA DA RELAÇÃO HOMEOSTASIA-CRONOBIOLOGIA: POR UMA NOVA HOMEOSTASIA – A CRONOBIOLOGIA INSCREVE-SE ENTRE AS LINHAS DIRETORAS DA BIOLOGIA

Dentre os conceitos unificadores da Biologia, encontram-se: a Genética e a Evolução.

A publicação por Claude Bernard de seu célebre livro *La Science Expérimentale* foi fundamental em estabelecer os princípios da experimentação como base do conhecimento biológico. Avançava também ao introduzir o conceito de meio interno

(*milieu intérieur*): os organismos mais organizados haviam criado um sistema constituído de sangue, linfa e líquidos intersticiais, capaz de preservá-los da mutabilidade do meio externo; seria um avanço evolucionista capaz de 'isolar' o organismo e, impedindo-o de sofrer as variações e intempéries externas, conferir um caráter de independência em relação ao meio ambiente.

Walter Cannon fez progredir a idéia do equilíbrio do meio interno, destacando os ajustes que o organismo promove nos seus sistemas para atenuar as influências externas. A manutenção das condições internas em limites estritos é a resultante desses ajustes e Homeostasia é o termo que traduz todos esses mecanismos. Para os animais superiores, a Homeostasia é, também, um conceito abrangente.

Milhares e milhares de experimentos, ao longo dos quase três séculos após De Mairan, mais freqüentes nas últimas décadas, deram o destaque merecido aos fenômenos ciclo-temporais de praticamente todos os seres vivos. A Cronobiologia, por força de todo o peso de sua doutrina, inscreve-se, hoje, no rol dos conceitos unificadores da Biologia, com a Genética, a Evolução e a Homeostasia.

O principal problema reside no aparente antagonismo entre Homeostasia e Cronobiologia. Enquanto a primeira postula pela estabilidade, a segunda reflete a mutabilidade relacionada ao tempo. Esta aparente incompatibilidade tem suscitado muita discussão. Vários autores fundamentais da Cronobiologia denunciam a incompatibilidade dos dois conceitos, enquanto outros os julgam complementares.

A diversidade de interpretação pode dever-se, pelo menos em parte, à necessidade de se impor, por parte da Cronobiologia: as lutas por causas importantes podem levar à radicalização (geralmente temporária), que, no caso em pauta, chama-se luta contra a Homeostasia.

A questão básica da Biologia é dada pelo binômio 'estabilidade x variação'. A estabilidade visa ao estabelecimento de boas condições para perpetuação da vida e poupança de energia. O problema básico da discussão do conceito de estabilidade não diz respeito à imutabilidade, e sim à manutenção de condições adequadas. No outro lado, está a mudança que gera a variação. É paradoxal e, no entanto, convivem lado a lado em toda a Biologia: estabilidade e variação. Há uma tendência à estabilidade e, no entanto, a variação explode periodicamente, sendo um incentivo ao aperfeiçoamento. Essa é a base da evolução. Num sentido realista, a evolução não impõe mudança, ela se aproveita da variação. Claramente, a evolução favorece a 'variação adequada ao meio e à função'. A adaptação ao tempo-cíclico é um mecanismo evolutivo. Variar com os ciclos temporais é uma qualidade aproveitada pela evolução, com seleção do mais apto, permitindo melhor vida de relação. Por isso, a antecipação dos fenômenos temporais: eles são manifestações de mecanismos genéticos e, portanto, intrínsecos ao ser estudado.

Se a estabilidade pleiteada no início do século passado (primeiras três décadas) pela Homeostasia clássica não pode mais ser defendida no seu sentido orto-

doxo, deve, pelo menos, ter preservada sua destinação de explicador da vertente de estabilidade da Biologia.

Se a organização temporal dos seres é uma realidade, nem por isso os ciclos podem prescindir de uma tendência à estabilidade dentro de suas variações temporais, mantendo em limites estreitos as características biológicas que seguem a inscrição de curvas com limites para mais e para menos. Isto é uma característica fisiológica.

Portanto, na seqüência de revisão que se impõe a todos os conceitos científicos, à medida que novos conhecimentos lhes são acrescidos, o conceito de Homeostasia pode ser mantido, desde que acrescido da característica de variação no tempo (Homeostasia rítmica). Aperfeiçoa-se o conceito, acrescentando-se a idéia de ciclo temporal. Não há necessidade de exclusão da Homeostasia. Seus mecanismos são apenas modificados no entendimento de variação com o tempo, mas os limites estreitos da curva temporal são perfeitamente compatíveis com o conceito fundamental.

Precisamos de uma nova Homeostasia, às luzes da Cronobiologia.

APLICAÇÕES MÉDICAS DA CRONOBIOLOGIA

Ao introduzir o fator tempo no estudo do que é considerado normal nos fenômenos orgânicos, várias implicações podem decorrer para a prática médica. A seguir, descrevemos brevemente as mais relevantes:

Valores de Normalidade

Como muitos dados fisiológicos não são estáticos; pelo contrário, apresentam variações temporais (Figuras 7 e 8), é necessário reinterpretá-los com essa nova perspectiva.

Figura 7 – Variações da freqüência cardíaca nas 24 horas

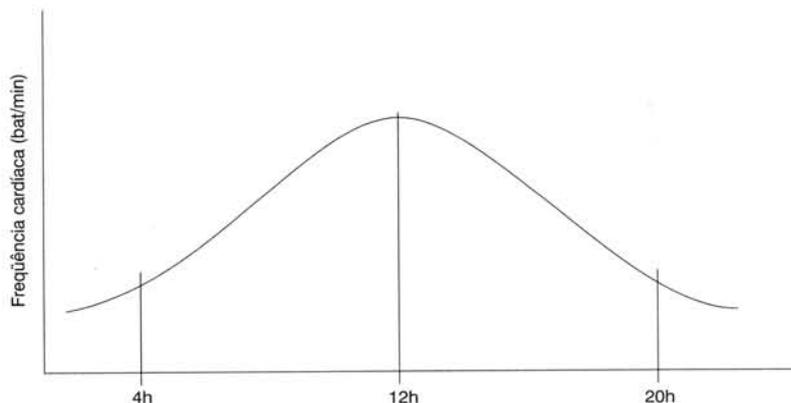



Figura 8 – Ritmo circadiano dos neutrófilos

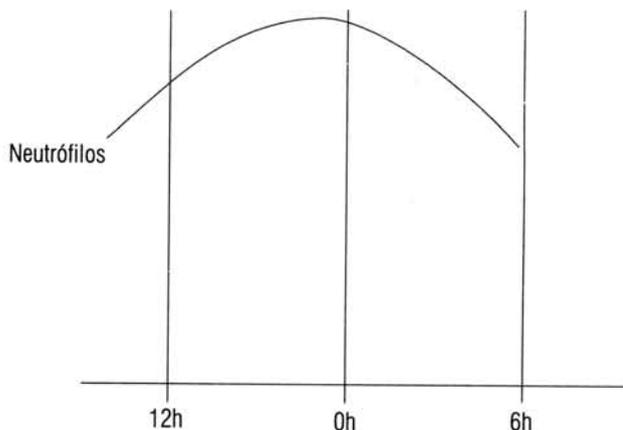
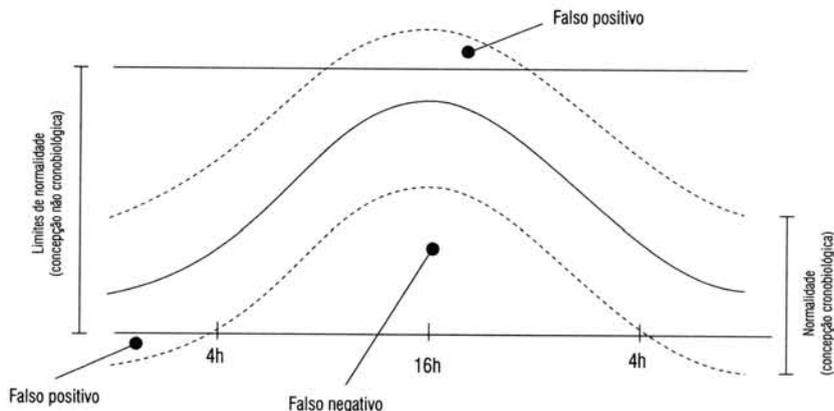
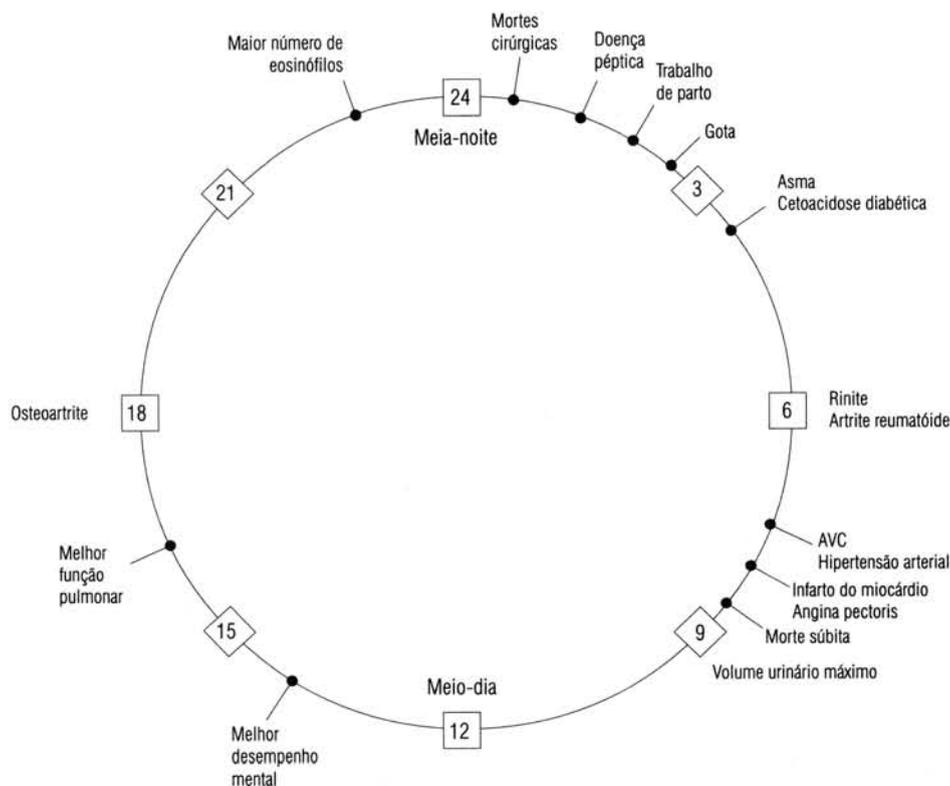



Figura 9 – Representação esquemática comparativa dos limites de normalidade na concepção clássica e na concepção cronobiológica

A introdução da variação circadiana no conceito de normalidade detecta falsos positivos e falsos negativos se for adotada a concepção clássica.

O problema introduzido na interpretação de valores de normalidade é que não mais lidamos com uma faixa uniforme (horizontal em relação ao tempo) em que se leva em conta o intervalo de confiança de 95%, por exemplo. Agora, temos de traçar a curva sinusoidal correspondente à variação no tempo e marcar os correspondentes limites de normalidade que delineiam o mesmo intervalo de confiança. A Figura 9 explica graficamente a situação antiga (clássica) e a de base cronobiológica. O avanço é que, agora, tem-se base para melhor interpretar as variáveis, inclusive evitando falsos positivos e falsos negativos. Sinais clínicos e laboratoriais passam a ser adequadamente interpretados, melhorando a avaliação clínica, o diagnóstico e a conduta.

Figura 10 – 'Relógio das doenças' e de funções fisiológicas

Os momentos assinalados correspondem aos de maior incidência de doença ou da acrofase das funções.

Fonte: Adaptado de Martin, R. J. Alterations in airways disease during sleep: asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In: TIERNEY, D. F. (Ed.) *Current Pulmonology*. St. Louis: Mosby, 1995.

O 'Tempo' das Doenças

Há uma série de doenças que apresentam horário preferencial de manifestação. A Figura 10 é a demonstração de algumas delas. Esse fato não é aleatório ou mágico, depende simplesmente dos ritmos fisiopatológicos vinculados.

Assim como há o célebre 'relógio das flores' desenhado por Lineu em 1745 com a marcação das horas em que as flores de diversas plantas se abrem, também podemos desenhar o 'relógio das doenças'. Lineu dizia que um botânico experiente sem relógio e sem olhar para o sol, podia, apenas observando o abrir e fechar das flores, determinar a hora local corretamente. Um 'relógio das doenças' pode, também pretensamente, cooperar no diagnóstico das mesmas. Um exemplo marcante ocorre na Reumatologia, onde a artrite reumatóide manifesta-se mais no final da madrugada e começo da manhã e a osteoartrose mais no início da noite.

Cronofarmacologia

O reconhecimento de que a hora do dia altera as propriedades farmacocinéticas, permite modificar os esquemas terapêuticos para melhor efetividade e menor toxicidade. Muitas drogas já foram estudadas, mas este é um terreno amplo, quase virgem e aberto à pesquisa.

Medicina do Trabalho

A manutenção da ordem temporal interna faz parte das condições de saúde e sua alteração pode levar a distúrbios de variada natureza: comportamentais, do sono, psíquicos, metabólicos, gastrointestinais, cardíacos. Os vôos transmeridianos podem alterar a ordem temporal interna, e os problemas de dessincronização e ressincronização são importantes, cada vez mais estudados e compreendidos. Aqui, além dos problemas médicos há implicações jurídicas de reposição e aposentadoria. Os turnos de trabalho alternantes são outro problema importante; o simples trabalho noturno estável já se constitui um problema cronobiológico que motiva reparação; os turnos alternantes malbaratam qualquer tentativa de manutenção da ordem temporal interna e são de extrema gravidade, podendo, inclusive, diminuir a expectativa de vida; devem, portanto, ser condenados.

BIBLIOGRAFIA

ALBERTS, B. et al. *Molecular Biology of the Cell.* 4.ed. Garland: Taylor & Francis, 2002.

AJURIAGUERRA, J. (Eds.) *Cycles Biologiques et Psychiatrie.* Paris: Masson, 1968.

ANOKHIN, P. K. *Biology and Neurophysiology of the Conditioned Reflex and its Role in Adaptive Behavior.* Oxford: Pergamon Press, 1974.

ARMESTO, F. F. Vinte e quatro horas por dia. In: ARMESTO, F. F. (Org.) *Idéias que Mudaram o Mundo.* São Paulo: Arx, 2004.

ASCHOFF, J. Circadian rhythm: general features and endocrinological aspects. In: KRIEGER, D. T. (Ed.) *Endocrine Rhythms.* New York: Raven Press, 1979.

ASCHOFF, J. (Ed.) *Handbook of Behavioral Neurobiology: biological rhythms.* New York: Plenum Press, 1981.

ASTON-JONES, G. et al. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nature Neuroscience,* 4: 732-778, 2001.

BERNARD, C. *La Science Expérimentale.* Paris: Librairie J.B. Bailliere et Fils, 1914.

BERSON, D. M.; DUN, F. A. & MOTOHARU, J. Phototransduction by Retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science,* 295: 1070-1073, 2002.

BLASK, D. E. et al. Light during darkness, melatonin suppression and cancer progression. *Neurondocrinol,* 23(Supl. 2): 52-56, 2002.

BUIJS, R. M. et al. Circadian and seasonal rhythms – the biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J. Endocrinol*, 117: 17-26, 2003.

BÜNNING, E. Zur physiologie der endognen jamresrhythmic in pflanzen, speziell in samen. *Z. Naturforsch*, 4: 167-176, 1949.

CANNON, W. B. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev.*, 9: 399-431, 1929.

CIPPOLA-NETO, J. et al. Cronobiologia do ciclo vigília-sono. In: REIMÃO, R. (Org.) *Sono: aspectos atuais*. Rio de Janeiro: Atheneu, 1990.

CIPPOLA-NETO, J.; MARQUES, N. & MENNA-BARRETO, L. S. *Introdução ao Estudo da Cronobiologia*. São Paulo: Ícone/USP, 1988.

COOPER, Z. A daily rhythm of cell division in neonates. *J. Investigative Dermatology*, 2: 289-300, 1939.

CZEISLER, C. Evidence for melatonin as a circadian phase-shifting agent. *J. Biological Rhythms*, 12: 618-623, 1998.

DARDENTE, H. et al. Daily and circadian expression of neuropeptides in the suprachiasmatic nuclei of nocturnal and diurnal rodents. *Brain Res. Mol.*, 124(20): 143-151, 2004.

DEAN, S. & ASCHOFF, J. Circadian contribution to survival. In: ASCHOFF, J. & DEAN, S. & GROSS, G. (Eds.) *Vertebrate Circadian System*. Berlin: Springer Verlag, 1982.

DECOURSEY, P. et al. Circadian performance of suprachiasmatic nuclei (SCN) lesioned antelope ground squirrels in a desert enclosure. *Physiology and Behavior*, 62: 1099-1108, 1997.

DE LA IGLESIA H. O. et al. Forced desynchronization of dual circadian oscillators within the rat suprachiasmatic nucleus. *Curr. Biol.*, 14(9): 796-800, 2004.

DUNLAP, J. Molecular bases for circadian clocks. *Cell*, 96: 271-290, 1999.

ERREN, T. C. & STEVENS, R. G. Light, melatonin and internal cancers: recent facts and research perspectives. *Gesundhertswesen*, 64(5): 278-283, 2000.

FOSTER, R. & KREITZMAN, L. *Rhythms of Life*. Londres: Profile Books, 2004.

GASTON, S. & MENAKER, M. Pineal function: the biological clock in the sparrow? *Science*, 160: 1125-1127, 1968.

GORMAN, C. Why we sleep? *Time*, 42-49, jan. 2005.

GRADISAR, M. & LACK, L. Relationships between the circadian rhythms of finger temperature, core temperature, sleep latency and subjective sleepiness. *J. Biological Rhythms*, 19(2): 157-163, 2004.

GREEN, C. How cells tell time. *Trends in Cell Biology*, 8: 224-230, 1998.

GUARDIOLA-LEMAATRE, B. Toxicology of melatonin. *J. Biological Rhythms*, 12: 697-706, 1998.

HALBERG, F. et al. Computer techniques in the study of biological rhythms. *Ann. NY Acad. Sci.*, 115: 695-720, 1964.

HALBERG, F. et al. Spectral resolution of low frequency, small amplitude rhythm in excreted 17 betosteroids; probable androgen induced circaseptan desynchronization. *Acta Endocrinol.*, 103: 1-54, 1965. (Suplemento)

HALBERG, F. Claude Bernard, referring to an "Extreme variability of the internal milieu". In: GRANDE, F. & VISSCHER, M. B. (Eds.) *Claude Bernard and Experimental Medicine*. Cambridge: Schenkman, 1967.

HONMA, K. et al. Period and phase adjustments of human circadian rhythms in real world. *J. Biol. Rhytms*, 18(3): 261-270, 2003.

HRUSHESKY, W. Circadian timing of cancer chemotherapy. *Science*, 228: 73-85, 1985.

KLEIN, D. et al. *Suprachiasmatic Nucleus: the mind's clock*. New York: Oxford University Press, 1991.

LABRECQUE, G. & BÉLANGER, P. M. Mécanismes fondamentaux de la chronopharmacologie. *La Semaine des hôpitaux de Paris,* 63: 3219-3225, 1987.

MARQUES, M. D. et al. Ritmos da vida. *Ciência Hoje*, 10: 43-49, 1989.

MARQUES, N. A genética dos ritmos biológicos. *Ciência Hoje*, 7: 16, 1988.

MARTIN, R. J. Alterations in airways disease during sleep: asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In: TIERNEY, D. F. (Ed.) *Current Pulmonology*. St. Louis: Mosby, 1995.

MARTIN, R. J. & BANKS-SHLEGEL, S. Chronobiology of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 158(3): 1002-1007, 1998.

MCFADDEN, E. R. Circadian rhythms. *Am. J. Med.*, 85: 2-5, 1988.

MILLAR, A. J. Input signals to the plant circadian clock. *J. Exp. Bot.*, 55(395): 277-283, 2004.

MISKIEWICZ, K.; PYZA, E. & SCHURMANN, F. W. Ultrastructural characteristics of circadian pacemaker neurons immunoreactive to an antibody against a pigment-dispersing hormone in the fly's brain. *Neuroscience*, 363(1): 73-77, 2004.

MISUNO, T. Plant response regulators implicated in signal transduction a circadian rhythm. *Curr. Opin. Plant. Biol.*, 7(5): 499-505, 2004.

MOHIUDDIN, A. A. & MARTIN, R. J. Circadian basis of the late asthmatic response. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 142: 1153, 1990.

MONGRAIN, V. et al. Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhytms in morningness-eveningness. *J. Biolog. Rhytms*, 19(3): 248-257, 2004.

MOORE, R. Y. Entrainment pathways and the functional organization of the circadian system. *Brain Res.*, 111: 103-119, 1996.

MOORE, R. Y. Circadian rhythms: basis neurobiology and clinical applications. *Ann. Rev. Med.*, 48: 253-266, 1997.

MOORE-EDE, M. C.; SULZMAN, F. M. & FULLER, C. A. *The Clocks that Time Us: physiology of the circadian time system*. Cambridge: Harvard University Press, 1982.

NAKAO, M. et al. Modeling interactions between photic and onphotic entrain mechanisms in transmeridian flights. *Biol. Cybern*, 2004.

NELSON, W. Methods for cosinor rhythmometry. *Chronobiologia*, 6: 305-323, 1979.

PALMER, J. The rhythm of the flowers. *Natural History*, 80(9): 64-73, 1971.

PALMER, J. *The Biological Rhythms and Clocks of Intertidal Animals*. New York: Oxford University Press, 1995.

PALMER, J. The clocks controlling the tide-associated rhythms of intertidal animals. *BioEssays*, 22: 32-37, 2000.

PALMER, J. *The Living Clock: the orchestrater of biological rhythms*. New York: Oxford University Press, 2002.

PINCUS, D. J.; DEAM, W. R. & MARTIN, R. J. Chronobiology and chronotherapy of asthma. *Clin. Chest. Med.*, 16: 699, 1995.

PITTENDRIGH, C. S. Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold. Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 25: 159-182, 1960.

REA, M. S. Light much more than vision, keynote address. In: The Fifth International LRO Lighting Research Symposium, Light and Human Health, Final report, nov. 3-5, 2002. Report n. 1009370. Palo Alto: The Electric Power Research Institute, 2004.

REINBERG, A. & SMOLENSKY, M. H. *Biological Rhythms and Medicine*. New York: Spring Verlag, 1983.

REINBERG, A. *Des Rythmes Biologiques à la Chronobiologie*. Paris: Bordas, 1977.

REITER, R. J. Melatonin: clinical revelance. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 17(2): 273-285, 2003.

RICHARDSON, G. & TATE, B. Hormonal and pharmacological manipulation of the circadian clock: recent developments and future strategies. *Sleep*, 23 (Supl. 3): S77-85, 2000.

ROBERT, L. *Les Horloges Biologiques*. Paris: Flammarion, 1989.

ROSE, J. K. *O Corpo Humano no Tempo*. São Paulo: McGraw, 1990.

SMITH, R. E. L. Circadian variations in human thermoregulation responses. *J. Appl. Physiol.*, 26: 554-559, 1969.

SMOLENSKY, M. & D'ALONZO, G. Medical chronobiology: concept and applications. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 147: 52-59, 1993.

SMOLENSKY, M. & D'ALONZO, G. Progress in the chronotherapy of nocturnal asthma. In: REDFERN, P. & LEMMER, B. (Eds.) *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1997.

SMOLENSKY, M. & LAMBERG, L. *The Body Clock Guide to Better Health*. New York: Henry Holt & Co., 2000.

SPENGLER, C. M. & SHEA, S. A. Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 162(3): 1038-1046, 2000.

MECANISMOS CELULARES DA CRONOBIOLOGIA

Gerson Cotta-Pereira

A EVOLUÇÃO DOS SERES VIVOS E OS MECANISMOS ADAPTATIVOS

A vida na Terra depende da presença do sol e, devido à rotação de nosso planeta em torno de seu próprio eixo, ou, de translação, em torno do sol, todos os organismos na superfície terrestre são submetidos a diferentes intensidades de luz no decorrer das 24 horas e das estações do ano. Assim, a alternância de luz e obscuridade, as condições atmosféricas, a temperatura ambiente e as estações do ano desempenham importante papel na regulação de ritmos fisiológicos diários (circadianos ou nicteremais), semanais (circasseptários), de estações (sazonais) e anuais (circanuais).

Durante a evolução dos seres vivos, desde as formas mais simples de procariontes, os organismos, na dependência da luz solar, adaptaram o modo de vida, ajustando seu período de atividade para obtenção de maior sobrevida, e passaram a organizar suas atividades em ciclos de 24 horas determinados pelo nascer e pôr-do-sol. Para tal, desenvolveram mecanismos de cronometragem da atividade celular sensíveis à luz e, em conseqüência, as células da maioria dos organismos passaram a apresentar complexos moleculares de controle do 'relógio celular'. Isto pode ser facilmente notado em peixes (por exemplo, o *zebrafish*) nos quais a luz solar é diretamente capaz de afetar todos os mecanismos do relógio biológico em órgãos ou tecido muscular; outro exemplo é o que ocorre com um grupo de proteínas, os criptocromos, que foram, inicialmente, essenciais para a recepção da luz nas plantas primitivas, mas que, hoje, nos mamíferos, fazem parte do mecanismo de cronometragem molecular do relógio circadiano, inclusive em humanos. Segundo Buijs e colaboradores (2003), ao longo da evolução, houve, sobretudo, uma centralização dos elementos receptores da luz.

Os procariontes foram, por longo tempo, considerados incapazes de expressar ritmos circadianos, tanto assim que as atividades rítmicas eram consideradas um apanágio dos eucariontes. Entretanto, em 1993, alguns investigadores conseguiram modificar uma cepa de cianobactéria (*Sinedococcus sp.*) com genes de luciferase bacteriana que funcionaram como um *reporter* de expressão controlada por relógio do gene *psbAI*. Isso fez com que a referida cepa expressasse a luminescência com ritmo, o qual satisfez os três critérios de ritmo circadiano: 1) persistência sob condições constantes; 2) suscetibilidade aos sinais de luz e obscuridade; 3) compensação pela temperatura no período.

Imaginou-se que os relógios circadianos pudessem aumentar o desempenho de organismos melhorando a sua propriedade de se adaptar às influências externas, nomeadamente às modificações diárias de fatores ambientais, tais como luz, temperatura e umidade. Chegou-se até a propor que os relógios circadianos tivessem fornecido uma adaptabilidade intrínseca adicional, ou seja, que o relógio circadiano, que regula os eventos internos, tivesse evoluído para se tornar parte dos mecanismos reguladores temporais, de utilidade em todas as circunstâncias, até mesmo em meios constantes.

Outros experimentos, no entanto, realizados com cianobactérias, possuindo diferentes propriedades na cronometragem de eventos, demonstraram que, em um mesmo ambiente, os microrganismos competiram até prevalecerem aqueles possuidores de um relógio biológico funcional. Este resultado difere daquilo que seria esperado, ou seja, não se pensava que pudesse existir competição em um meio constante. Ademais, viu-se que as cepas de cianobactérias competem mais em ambiente rítmico quando a freqüência de seus osciladores biológicos internos equivale à freqüência do ciclo ambiental e, na verdade, existe um programa circadiano de adaptação que se manifesta somente em ambientes cíclicos.

Já de há muito se conhece o fenômeno provocado por algas microscópicas, unicelulares e que vivem em costas oceânicas de algumas regiões do globo terrestre, uma delas a costa da Califórnia. Tais algas, chamadas de *Gonyaulax*, devido à forte luminescência que emitem à noite, são capazes de iluminar os remos dos barcos dos pescadores ou as hélices dos barcos a motor, bem como os dedos dos banhistas noturnos. As *Gonyaulax*, do mesmo modo que as *Euglena*, possuem os seus relógios biológicos que provocam sua bioluminescência noturna, quando estimuladas.

Sabe-se que a irradiação ultravioleta impõe diferentes graus de agressão aos organismos na face da Terra, e estes desenvolvem várias estratégias para, durante o dia, se protegerem de sua ação deletéria. As algas unicelulares *Chlamydomonas reinhardtii*, por exemplo, programam vários dos processos metabólicos sensíveis ao ultravioleta para ocorrerem à noite. Dentro desta organização programada, segundo Nikaido e Johnson (2000), as divisões nucleares ocorrem no final do dia e início da noite e, dessa forma, a reprodução fica protegida.

MECANISMOS CELULARES E RITMOS CIRCADIANOS

A monitoração dos fenômenos intracelulares, sobretudo utilizando-se de organismos unicelulares, tornou-se, aos poucos, bastante refinada permitindo que se descrevessem vários desses fenômenos regulados por ritmos circadianos. Alguns dos processos ocorrem mais do que uma vez nas 24 horas, ao que se chama de ritmo infradiano; já outros ocorrem com menor freqüência, e os intervalos ultrapassam as 24 horas, ao que se denomina ritmo ultradiano. Para as atividades intracelulares, a observância do tempo é essencial e, de modo geral, as oscilações compensadas por temperatura constituem tal cronômetro biológico. As oscilações epigenéticas, um tipo de ritmo ultradiano, são constantes e condicionadas endogenamente, mostrando propriedades bioquímicas peculiares de transcrição e tradução e, assim, todos os processos liberadores de energia, o *turnover* das proteínas, a motilidade e a duração da divisão celular são controlados pelo relógio ultradiano. Segundo Lloyd (1998), há um determinante genético nisso tudo, pois diferentes espécies mostram diferentes períodos que vão, em regra, desde 30 minutos a 4 horas.

Os mecanismos moleculares de funcionamento do relógio circadiano têm sido estudados em procariontes e eucariontes, e a idéia, geralmente aceita, é que os ritmos sejam gerados por um relógio endógeno. Na *Neurospora crassa*, um fungo filamentoso que, pela sua arquitetura microscópica, permite calcular a distância de um dado gene até o centrômero do cromosomo pela simples contagem dos ascósporos de um dado genótipo, conseguiu-se identificar os genes cuja expressão é induzida pela luz e, ainda, o local identificado como fotorreceptor da luz azul, além de permitir que se estude o local de ligação entre o relógio biológico e outros mecanismos básicos celulares.

Nas plantas, os relógios circadianos são controlados por sinais de luz e temperatura provenientes do meio ambiente, ocorrendo uma interação entre os controles rítmicos e os sinais ambientais que incluem ajustes dos períodos do relógio, tendo já sido identificados vários fotorreceptores fitocromos e criptocromos responsáveis pela iniciação desses processos. Esses reguladores de respostas, originalmente descobertos nos procariontes como sendo um sistema de transdução de sinais formado por histidina e aspartil-fosfato, tornaram-se, nas plantas, elementos da resposta reguladora que geram respostas hormonais como as citoquinas. Outrossim, as plantas também desenvolveram variantes dessas respostas, ditas pseudo-reguladoras de respostas, usadas para modular processos biológicos bastante sofisticados, incluindo o ritmo circadiano e outras respostas à luz.

Experimentos realizados em *Drosophila melanogaster* e em *Musca domestica* demonstraram que o cerne do relógio biológico é regulado por um conjunto de genes (*per* = *period*, *tim* = *timeless*, *clock* e *cycle*), formando uma alça de *feedback* transcrição-tradução que controla a geração e a expressão do ritmo. Além disso, estudos de mutações do gene *tim* e do gene do neuropeptídeo, *pigment dispersing hormone*

(PDH), expressados pelas células nervosas do *pacemaker* circadiano das moscas, permitiram, nos últimos anos, comprovar a existência de dois importantes componentes do relógio circadiano: um produto de criptocromo, que funciona como fotorreceptor circadiano, e o PDH, que atua como o principal neurotransmissor circadiano emitindo mensagens do relógio circadiano para diversas funções celulares. Adicionalmente, estudos ultra-estruturais nos neurônios presentes no protocérebro e na porção distal do lobo óptico, produtores de PDH e de peptídeos semelhantes ao PDH, indicaram que a liberação de peptídeos semelhantes ao PDH não ocorre via transmissão sináptica, e sim por secreção parácrina a partir de microvesículas densas presentes em varicosidades.

Enquanto nas moscas (*Drosophila*) e nos peixes ornamentais (*zebrafish*), as células que contêm cronômetros biológicos encontram-se em todas as partes do corpo (e a luz, nesses peixes, penetra em todos os tecidos); nos pássaros, as células receptoras estão presentes na retina e na glândula pineal. Já nos mamíferos, o sinal da luz alcança o sistema nervoso central através da retina e da secreção de glutamato nos terminais retinianos.

Em 2001, Brainard e colaboradores observaram que, num grupo de voluntários, com pupilas dilatadas, expostos por 90 minutos, das 2h às 3h30min da madrugada, a uma luz monocromática azul de 464 nm de comprimento de onda e com iluminância de 0,1 lx, correspondente à da luz da lua cheia, havia uma redução nos níveis de melatonina, hormônio produzido pela glândula pineal, com funções de induzir o sono. Em 2002, Berson e colaboradores identificaram uma pequena população de células ganglionares na base da retina de ratos, demonstrando que seus axônios conectam diretamente o centro (oscilador *master*) do relógio biológico ou circadiano localizado nos núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo, estabelecendo, assim, o princípio da transmissão de luz desde os cones (visão fotópica) e bastonetes (visão escotópica) até o relógio circadiano. Mais tarde foi comprovado que as células ganglionares identificadas por Berson e colaboradores têm o seu máximo de atividade quando estimuladas pela luz azul, pois possuem um fotopigmento, a melanopsina, que é somente sensível à luz azul (faixa de comprimento de onda entre 464 nm e 484 nm). Adicionalmente, tais células controlam o relógio circadiano em humanos, informando ao organismo como regular muitas das funções, tais como temperatura, liberação de hormônios da hipófise, regulação do sono e produção de melatonina da pineal.

Nos mamíferos, muitos dos componentes da maquinária molecular que faz parte do relógio circadiano já são conhecidos, como as alças de *feedback* gene-proteína-gene, onde a proteína tem um *feedback* negativo com sua própria transcrição e estimula a transcrição de outras proteínas do relógio.

NÚCLEO SUPRAQUIASMÁTICO: O RELÓGIO BIOLÓGICO

O núcleo supraquiasmático consiste de diferentes neurônios (células-relógio independentes) contendo diferentes neuropeptídeos, tais como a vasopressina, pepti-

deo vasoativo intestinal (VIP), peptídeo liberador de gastrina ou somatostatina, vários possuindo, também, Gaba ou glutamato. Isto sugere haver uma variedade de propriedades de sinalização que transmitem sua mensagem diária para o resto do corpo através de ritmos hormonais e conexões autônomas multissinápticas, resultando em expressão circadiana de proteínas-relógio em vários tecidos e órgãos do corpo. Tais relógios periféricos podem ser regulados por diferentes fatores, como ingestão de alimentos, hormônios e relação temperatura/energia.

Dentre os principais alvos do núcleo supraquiasmático, já se sabe que estão principalmente nas regiões medianas do hipotálamo (grupos de células que influenciam o sistema nervoso autônomo e o sistema endócrino), mais duas regiões extra-hipotalâmicas (núcleo geniculado lateral e núcleo paraventricular do tálamo). Especificamente, o núcleo supraquiasmático envia mensagens para: 1) neurônios liberadores de gonadotrofinas (GnRH) presentes no cérebro anterior rostral; 2) neurônios que contêm receptores nucleares de estrogênio, o que explica a influência do sistema nervoso central sobre o ciclo reprodutor das fêmeas e nas ondas diárias de testosterona dos machos; 3) neurônios que são ativados durante o estresse, principalmente ao redor do núcleo paraventricular do hipotálamo, o que explica o papel do sistema nervoso central na regulação do corticosteróide pelo estresse; 4) neurônios contendo dopamina, provavelmente implicados na regulação da secreção de prolactina pela liberação de dopamina na região do infundíbulo tubular; 5) neurônios que se projetam ao sistema nervoso autônomo (parassimpático e simpático), fornecendo a base anatômica para o controle circadiano da pineal, adrenal, pâncreas, fígado, ovários e outros órgãos; 6) neurônios abaixo do núcleo paraventricular hipotalâmico e dentro do núcleo dorsomedial do hipotálamo, considerados essenciais na transmissão do sono e do despertar; 7) neurônios magnocelulares com um conhecido papel na secreção de hormônios neuro-hipofisários.

Pode-se, então, dizer que o núcleo supraquiasmático utiliza, pelo menos, quatro diferentes alvos neuronais: 1) comunicação direta com neurônios neuroendócrinos; 2) comunicação direta com neurônios autônomos (núcleo paraventricular hipotalâmico) para comunicar o sinal momento-do-dia aos diferentes órgãos do corpo; 3) comunicação com estruturas hipotalâmicas entre o sistema nervoso central e o núcleo paraventricular hipotalâmico (núcleos subparaventriculares hipotalâmicos, dorsomedial hipotalâmicos e área pré-óptica medial); 4) comunicação com áreas fora do hipotálamo, tais como núcleos geniculados laterais e núcleos paraventriculares talâmicos; 5) quanto às influências dos núcleos paraventriculares sobre o comportamento motor, a explicação reside nas suas projeções para o núcleo do trato solitário, o qual poderá sinalizar com informações sobre o estado dos órgãos internos para as estruturas corticais objetivando iniciar o apropriado comportamento motor.

Resumindo, o núcleo supraquiasmático utiliza três grandes mecanismos para sincronizar a fisiologia do organismo com as mudanças diárias em atividade, os quais ativam ou inibem: 1) centros hipotalâmicos que facilitam certos comporta-

mentos e que podem estar associados à atividade ou à inatividade; 2) centros hipotalâmicos neuroendócrinos que são responsáveis pela secreção de hormônios; 3) neurônios hipotalâmicos pré-autônomos que afetam centros autônomos parassimpáticos ou simpáticos no tronco cerebral ou medula espinhal.

É de se considerar que nenhum dos controles mencionados ocorre isoladamente, mas, pelo contrário, todos estão sincronizados de modo a preparar o organismo, cérebro e órgãos, para o período de atividade subseqüente. Análises *post-mortem* em algumas doenças sugeriram que o relógio biológico encontra-se alterado em casos de depressão e hipertensão.

Experimentos realizados em ratos sugeriram que o ritmo de AVP (arginina-vasopressina) fosse controlado por relógio circadiano, enquanto a produção de VIP e GRP (peptídeo liberador de gastrina) ocorreria sob condições de iluminação e, portanto, diretamente dependente das condições de luz. No entanto, outros experimentos realizados em roedores de hábitos diurnos (*Arvicanthis ansorgei*) e camundongos de hábitos noturnos (*Mus musculus*) demonstraram que, em ambas as espécies, a expressão de AVP está nitidamente associada ao ritmo circadiano ao final do dia, mas que as oscilações de VIP e GRP ocorrem, no camundongo noturno, na metade da noite, com uma diferença de 6 horas após a produção de AVP, enquanto, no roedor diurno, VIP e GRP são expressos simultaneamente ao AVP, isto é, na interface entre dia e noite. Tal diferente organização circadiana dos neuropeptídeos no núcleo supraquiasmático entre os animais de hábitos noturnos/diurnos foi interpretada como diurnalidade.

MELATONINA: O HORMÔNIO DO ESCURO

A melatonina, hormônio da pineal que é controlado pelo ritmo circadiano, além de sua conhecida propriedade de induzir o sono, contribui, também, para o equilíbrio de estados fisiológicos em humanos. Adicionalmente, controla a retirada de radicais livres da corrente circulatória por conta de sua atividade antioxidante e, também, tem atividade anticâncer. A melatonina é normalmente produzida no estado de obscuridade, atingindo seus níveis maiores entre 2h e 4h da madrugada, sendo suprimida pela interrupção da obscuridade por luz artificial durante a noite.

Experimentos realizados em ratos por Blask e colaboradores (2002) demonstraram que exposições à luz artificial durante a noite reduzem os níveis de secreção de melatonina, ao mesmo tempo que elevam os índices de crescimento de tumores hepáticos (hepatoma). Até mesmo a luz sombria suprime a melatonina. Comparando-se resultados obtidos sob exposições com luminância de 0,2 lx (2 vezes a luz da lua cheia) e sob exposições com luminâncias de 300 lx (luz branca de escritório), os autores verificaram as semelhanças nos índices de crescimento de hepatomas de ratos, o que significa a alta sensibilidade do sistema retina-relógio circadiano. Já nos experimentos de Brainard e colaboradores (2001) com voluntários humanos, a exposição, por 90 minutos, à luz azul com luminância de 0,1 lx (luz de lua cheia),

causou substancial diminuição nos níveis de melatonina, o que, também, demonstra a alta sensibilidade do sistema retina-relógio circadiano humano.

Outros experimentos de implantes de carcinoma mamário humano em ratos indicaram altos índices de crescimento tumoral quando os animais eram expostos à luz com luminância de 300 lx e tinham concomitantemente seus níveis de melatonina diminuídos. Sabendo-se que acima de 90% das células dos carcinomas ductais humanos e acima de 80% das células dos tecidos mamários humanos normais possuem receptores de melatonina, constatou-se que a melatonina protege o tecido mamário através da inibição do crescimento celular no câncer de mama humano implantado em ratos. Provavelmente, ao ocupar os receptores, impede a captação e nutrição do tumor pelo ácido linoléico e, a partir daí, inibe o crescimento do câncer.

Há uma hipótese a se considerar sobre o efeito deletério da exposição bem cedo pela manhã de luz contendo comprimentos de onda de azul, bem como sobre o uso inapropriado da luz durante a noite, aliado ao consumo de alimentos cada vez mais ricos em gordura (ácido linoléico) como responsáveis pelos altos índices de câncer de mama e câncer colorretal no mundo industrializado. Isto é corroborado pelos achados de baixos níveis de melatonina em indivíduos com câncer de mama e câncer colorretal.

A supressão de melatonina pela luz à noite depende da cor da luz, sua intensidade e o tempo de sua exposição aos olhos (abertos e fechados). São controversas as interpretações de que indivíduos dormindo de olhos fechados em quarto iluminado teriam a sua secreção de melatonina diminuída. No entanto, nem todos dormem profundamente e muitos levantam à noite com olhos abertos em camas iluminadas por aparelhos de televisão, *écrans* de computador ou luzes de *outdoors* iluminando as camas através de janelas. Quanto à cor de luz menos adequada, resultados com estudos utilizando vários tipos de fonte luminosa demonstraram que para diminuir em 50% as taxas de melatonina, seriam necessárias 403 horas para luz monocromática vermelha com iluminância de 100 lx; ou 66 minutos para uma vela acesa; ou 39 minutos para uma lâmpada incandescente de 60 W; ou 15 minutos para uma lâmpada fluorescente de 58 W; ou, ainda, 13 minutos para uma lâmpada de alta emissão de luz branca. Tais achados fazem concluir que a iluminação não deve servir à acuidade visual, nem aos efeitos decorativos, mas, muito mais ao ritmo circadiano, reconhecendo-se que o organismo necessita de sono na escuridão para permitir produção noturna de melatonina, que é um hormônio protetor e que deverá ser expresso em sua plenitude nas primeiras horas da manhã.

BIBLIOGRAFIA

ASTON-JONES, G. et al. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nature Neurosci*, 4: 732-778, 2001.

BALSALOBRE, A. et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*, 289: 2344-2347, 2002.

BENLOUCIF, S. et al. Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in human. *J. Biol. Rhythms*, 20: 178-188, 2005.

BERSON, D. M.; DUN, F. A. & MOTOHARU, J. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295: 1070-1073, 2002.

BLASK, D. E. et al. Light during darkness, melatonin suppression and cancer progression. *Neuron-docrinol*, 23(Supl. 2): 52-56, 2002.

BRAINARD, G. C. et al. Human melatonin regulation is not mediated by the three cone photopic visual system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86(1): 433-436, 2001.

BROWN, S. et al. Rhythms of mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks. *Curr. Biol.*, 12: 1574-1583, 2002.

BUIJS, R. M. et al. Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake. *J. Comp. Neurol.*, 431: 405-423, 2001.

BUIJS, R. M. Circadian and seasonal rhythms – the biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J. Endocrinol.*, 117: 17-26, 2003.

DAMIOLA, F. et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripoheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Develop*, 14: 2950-2961, 2001.

DARDENTE, H. et al. Daily and circadian expression of neuropeptides in the suprachiasmatic nuclei of nocturnal and diurnal rodents. *Brain Res. Mol.*, 124(2): 143-151, 2004.

DEGLAIGLESIA, H. O.; BLAUSTEIN, J. D. & BITTMAN, E. L. The suprachiasmatic area in the female hamster projects to neurons containing estrogen receptors and GnRH. *Neuroreport*, 6: 1715-1722, 1995.

DELAUNAY, F. et al. An inherited functional circadian clock in zebrafish embryos. *Science*, 289: 297-300, 2001.

DILLON, D. C. et al. Differential expression of high-affinity melatonin receptors (MT1) in normal and malignant human breast tissue. *Am. J. Clin. Pathol.*, 118: 451-458, 2002.

DING, F. M. et al. Resetting the biological clock: mediation of nocturnal CREB phosphorilation via light, glutamate, and nitric oxide. *J. Neurosci.*, 17: 667-675, 1997.

ERREN, T. C. & STEVENS, R. G. Light, melatonin and internal cancers – recent facts and research perspectives. *Gesundhertswesen*, 64(5): 278-283, 2000.

FROEHLICH, A. C. et al. The molecular workings of the Neurospora biological clock. *Novartis Found Symp*, 253: 184-198, 2003.

GONCHARUK, V. D. et al. Paraventricular of the human hypothalamus in primary hypertension: activation of corticotropin-releasing hormone neurons. *J. Comp. Neurol.*, 443: 321-331, 2002.

HERMES, M. L. et al. Vasopressin increase GABAergic inhibition of rat hypothalamic paraventricular nucleus neurons in vitro. *J. Neurophys.*, 83: 705-711, 2000.

HORVARTH, T. L. Suprachiasmatic efferents avoid phenestrated capillaries but innervate neuroendocrine cells, including those producing dopamine. *Endocrinol.*, 138: 1312-1320, 1997.

KALSBEEK, A. et al. A diurnal rhythm of stimulatory input to the hypothalamus-pituitary-adrenal system as revealed by timed intrahypothalamic administration of the vasopressin V-1 antagonist. *J. Neurosci.*, 16: 5555-5565, 1996.

LLOYD, D. Circadian and ultradian clock-controlled rhythms in unicellular microorganisms. *Adv. Microb. Physiol.*, 39: 291-338, 1998.

MENAKER, M. Rhythms, reproduction, and photoreception. *Biol. Reprod.*, 4: 295-308, 1971.

MILLAR, A. J. Input signals to the plant circadian clock. *J. Exp. Bot.*, 55(395): 277-283, 2004.

MISKIEWICZ, K.; PYZA, E. & SCHURMANN, F. W. Ultrastructural characteristics of circadian pacemaker neurons immunoreactive to an antibody against a pigment-dispersing hormone in the fly's brain. *Neuroscience*, 363(1): 73-77, 2004.

MIZUNO, T. Plant response regulators implicated in signal transduction a circadian rhythm. *Curr. Opin. Plant. Biol.*, 7(5): 499-505, 2004.

NIKAIDO, S. S. & JOHNSON, C. H. Daily and circadian variations in survival from ultraviolet radiation in Chlamydomonas reinhardtii. *Photochem. Photobiol.*, 71(6): 758-765, 2000.

PLAUTZ, J. D. et al. Independent photoreceptive circadian clocks throughout Drosophila. *Science*, 178: 1632-1635, 1997.

REA, M. S. Light much more than vision, keynote address. In: The Fifth International LRO Lighting Research Symposium, Light and Human Health. *Final report*, nov. 3-5, 2002. Report n. 1009370. Palo Alto: The Electric Power Research Institute, 2004.

REITER, R. J. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 17(2): 273-285, 2003.

REITER, R. J. et al. Melatonin and tryptophan derivatives as free radical scavengers and antioxidants. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 467: 379-387, 1999.

ROBERT, L. *Le Vieillhissement*. Paris: CNRS Editions, 1994.

SUBRAMANIAN, P.; BALAMURUGAN, E. & SUTHAKAR, G. Circadian clock genes in drosophila: recent developments. *Indian J. Exp. Biol.*, 41(8): 797-804, 2003.

VAN DER BEEK, E. M. et al. Evidence for a direct neuronal pathway from the suprachiasmatic nucleus to the gonadotrophin-releasing hormone system: combined tracing and light and electron microscopic immunocytochemical studies. *J. Comp. Neurol.*, 384: 569-579, 1997.

VAN DER HORST, G. T. et al. Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature*, 398: 627-630, 1999.

WHITMORE, D.; FOULKES, N. S. & SASSONE-CORSI, P. Light acts directly on organs and cells in culture to set the vertebrate circadian clock. *Nature*, 404: 87-91, 2001.

WOELFLE, M. A. et al. The adaptive value of circadian clocks; an experimental assessment in cyanobacteria. *Curr. Biol.*, 14(16): 1481-1486, 2004.

ZHOU, J. N. et al. Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. *Arch. Ghen. Psych.*, 58: 655-662, 2001.

MATURAÇÃO DOS FENÔMENOS CRONOBIOLÓGICOS NA INFÂNCIA

Yvon Toledo Rodrigues
Pedro Paulo Bastos Rodrigues

A NEUROGÊNESE DO NÚCLEO SUPRAQUIASMÁTICO

O núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, relógio circadiano do cérebro, desempenha importante papel em várias funções do organismo, regulando, dia e noite, as oscilações do meio interno, sincronizando as alterações cíclicas e o estado corporal e integrando o ritmo circadiano (do latim *circa* = em torno de; *diem* = dia).

O NSQ é a sede central do relógio biológico e está conectado a um órgão receptor (sincronizador externo) que, nos animais, possivelmente são os olhos. A recepção da luz coordena diversas funções homeostáticas vitais, incluindo nutrição, sede, temperatura corporal e secreções neuro-hormonais. Estruturalmente é o mais completo de todos os relógios biológicos.

O NSQ é uma estrutura neurofisiológica que se forma durante a gravidez. O desenvolvimento embriônico, em macacos e humanos, é muito parecido durante os 100 primeiros dias da gestação. Em sagüis, a neurogênese do NSQ ocorre durante a gestação entre o 27º e o 40º dias. O desenvolvimento do sistema visual dos macacos é muito semelhante ao dos humanos, tornando este animal excelente modelo para o estudo em humanos, onde o trato retino-hipotalâmico já pode ser identificado na 36ª semana de gestação.

Nas últimas décadas, foi evidenciado que o relógio circadiano, nos mamíferos, apresenta oscilação no útero, determinando o momento do nascimento. O início do trabalho de parto e o nascimento são influenciados pelo ciclo circadiano, com um pico de incidência entre meia-noite e o amanhecer.

Atualmente, sabemos muito mais sobre o desenvolvimento do sistema circadiano em ratos do que em outras espécies. Alguns estudos mostram que, nesses ani-

mais, as lesões na porção anterior do cérebro alteram o ritmo circadiano no nascimento. Além disso, o transplante de NSQ fetal (entre roedores), para receptores previamente enucleados, é capaz de restaurar a ritmicidade circadiana destes, demonstrando, mais uma vez, o papel relevante, mas não único e exclusivo, dos NQS na temporização dos ritmos biológicos.

Estudos imunocitoquímicos demonstraram que a maturação do NSQ continua após o nascimento. Hao e Rivkees (1999), assinalaram que mais de 250.000 crianças nos Estados Unidos estão expostas à iluminação artificial nas creches. O NSQ, conforme verificado em macacos, é capaz de responder à luz, o que seria de grande importância clínica na determinação da influência dos ciclos de luz ambiental sobre o desenvolvimento das crianças. Todavia, devido aos limitados estudos em humanos, não tem sido possível determinar se o relógio circadiano de humanos é funcionalmente reagente à luz, intra-útero.

O uso da ressonância magnética e da tomografia com emissão de *positron* poderá permitir um exame mais direto da função do NSQ e, assim, trazer novas perspectivas para o diagnóstico e terapêutica de determinadas doenças.

O DESENVOLVIMENTO DOS RITMOS BIOLÓGICOS

O desenvolvimento de expressiva ritmicidade tem merecido diversos estudos, sendo uma característica normal nos seres vivos. Durante a vida intra-uterina, o feto humano apresenta ritmicidade ambiental acarretada pela biorritmia materna. Dessa forma, o sistema circadiano materno coordena o tempo de desenvolvimento do relógio para o ciclo claro-escuro do feto. Ao nascer, entretanto, o recém-nascido fica privado dessa biorritmia porque seu ritmo circadiano não se encontra desenvolvido.

Após a primeira semana de vida pós-natal, o recém-nascido começa a responder diretamente à luz pelo trato retino-hipotalâmico. Em torno dos 30 dias de idade, já é capaz de acompanhar um feixe luminoso dirigido para seus olhos, girando a cabeça de um lado para outro de acordo com a movimentação da luz. Essa mudança de um sincronizador materno para um ambiental (ciclo claro-escuro) não representa uma passagem da estabilidade do feto para uma flutuação, mas uma provável capacidade de arrastamento fetal com conseqüências adaptativas, visando ao preparo do organismo para características temporais do novo ambiente que irá enfrentar. Com o aparecimento dessa ritmicidade diária, surgem parâmetros importantes para avaliar o desenvolvimento do recém-nascido ou lactente.

Glotzbach e colaboradores (1994), descreveram a ritmicidade biológica em 10 lactentes sadios nos primeiros três meses de vida. Estes autores estudaram os lactentes durante três dias consecutivos no primeiro mês e no terceiro mês de idade pós-natal, verificando a temperatura retal, a temperatura cutânea abdominal, a freqüência cardíaca e a atividade através de um microcomputador. Concluíram que as modificações neste período refletiam a maturação do sistema circadiano com desenvolvimento simultâneo do sistema efetor homeostático.

A temperatura corporal é a primeira manifestação do ritmo circadiano a aparecer, promovendo o desenvolvimento do ciclo. A temperatura apresenta uma queda em torno das 23 horas, mantendo-se até as 6 horas, quando começa novamente a aumentar (ritmo circadiano com ritmo de curva quadrada). Thomas e Burr, em 2002, verificaram que a acrofase da temperatura da criança que dormia no quarto dos pais era diferente da que dormia em quarto separado. A temperatura máxima (acrofase) ocorria entre 17-18 horas e a mais baixa (batifase), por volta do segundo terço do sono noturno, após a maior incidência de sono sincronizado.

O sono ocorre em dois estágios distintos: sono com movimento rápido dos olhos (REM), ou sono ativo (AS), e sono sem movimento rápido dos olhos (NREM) ou sono tranqüilo (QS). O AS é mediado exclusivamente pelo tronco cerebral. O QS requer o estabelecimento de uma malha específica de componentes neurais excitadores e inibidores que inclui a formação da inervação tálamo-cortical e intracortical. No início do período pós-natal inclui-se um terceiro estágio de vigília que pode ser induzido por diferentes estímulos externos.

Nas primeiras semanas de vida, o padrão de sono mostra uma distribuição irregular pelas 24 horas do dia. Durante o período logo após o nascimento, o bebê dorme a maior parte do tempo (aproximadamente 90% do dia e da noite). Metade deste período de sono é passado em sono tranqüilo; a outra metade em sono ativo. Após a sexta semana, os lactentes já ficam acordados mais durante o dia do que à noite. Entretanto, um padrão regular de sono, baseado em um ciclo de 24 a 25 horas, surge somente após 15 semanas de vida.

Existe uma certa imprecisão entre a marcação horária do organismo (interna) e aquela dada pelo ambiente (externa). Entretanto, os ritmos biológicos, embora sejam intrínsecos, adaptam-se às mudanças ambientais. Esta sincronização deve-se a um fenômeno chamado de 'arrastamento', e o impulso que o comanda é nomeado pela palavra alemã *zeitgeber*, que significa, literalmente, 'doador de tempo'.

O sol é, de longe, o *zeitgeber* mais importante. Todas as manhãs, sua aparição faz os ritmos do corpo se rearranjarem e recomeçarem seus ciclos diários. Entretanto, os ritmos do corpo também se guiam por outros *zeitgeber*, tais como a elevação e a queda sazonais da temperatura do ar e as mudanças mensais da atração gravitacional da lua. Além disso, os ritmos internos ajudam a sincronizar uns aos outros, trabalhando juntos como uma orquestra bem ensaiada.

Os ritmos biológicos englobam o aparecimento recorrente e regular de eventos fisiológicos, morfológicos e comportamentais, antecipando-se a fatores externos sob influência dos mecanismos genéticos. Estão presentes em todos os seres vivos. Todos os animais dividem as 24 horas do dia de forma sistemática e periódica. De acordo com os surtos de maior atividade nas 24 horas, os animais são divididos em diurnos, noturnos ou crepusculares.

Os diversos ritmos circadianos de um mesmo organismo atingem seus pontos máximos e mínimos em diferentes momentos do ciclo de 24 horas. Existem vários

tipos de ritmos: alguns são sinusoidais, outros de pico único e outros de ondas quadradas, a cada 24 horas. Para descrever as fases dos diversos ritmos são utilizados os pontos máximos das curvas sinusoidais, as acrofases, e os pontos mais baixos, as batifases. O intervalo entre duas acrofases é denominado período.

No homem, animal diurno, predomina o ritmo claro-escuro, que vai das 7 às 23 horas, dependendo da região. Seu ajustador é a luz, e não a escuridão.

Durante a gravidez, são observados, no ritmo dia-noite, uma variedade de hormônios (esteróides e progesterona) e parâmetros fisiológicos (principalmente a contração uterina). Em fetos humanos, o ritmo dia-noite foi detectado na freqüência cardíaca e respiratória e nos esteróides adrenais. Todavia, estes ritmos parecem ser fornecidos pela gestante.

Recentes estudos demonstraram que o ritmo circadiano, em macacos, é sensível à luminosidade em estágios prematuros, e que a baixa luminosidade é capaz de regular o desenvolvimento do relógio. Após o nascimento, em humanos, há uma progressiva maturação do sistema circadiano com a atividade e secreção hormonais, no seu ritmo dia-noite, atingindo maturação entre 1 e 3 meses de idade.

DESENVOLVIMENTO E ALTERAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS

Na terapia dos distúrbios do sistema circadiano, estão incluídas a parte luminosa e a melatonina. Com a contínua elucidação do desenvolvimento do sistema circadiano, ficou constatada a influência desses fatores na fisiologia e em doenças dos humanos, dando-nos a esperança de que a Biologia Circadiana irá ter muita importância nos cuidados neonatais e clínicos futuros.

A produção de melatonina, no ritmo dia-noite, já pode ser detectada a partir de 12 semanas de idade. A melatonina, uma indol amina derivada da glândula pineal, é secretada durante a noite; age como hormônio de transdução, sob ação luminosa, influenciando os ritmos diários fisiológicos (circadianos) e os ritmos sazonais. A melatonina da grávida atravessa a placenta e penetra na circulação fetal, levando informações luminosas, influenciando os ritmos circadiano e sazonal, da prole. Entretanto, a compreensão total da função da melatonina ainda é obscura nos seres humanos.

As variações das taxas de cortisol aparecem após o terceiro e sexto meses de idade. Durante o dia, com as atividades musculares, há metabolização do glicogênio e polimerização da glicose no fígado, reações estas que necessitam de cortisol. Este último eleva-se durante o dia, com pico entre 6 e 9 horas da manhã, e traz a estabilidade neuromuscular. À noite, em repouso, durante a fase REM do sono, há predominância adrenérgica que causa aumento da pressão arterial, vasoconstrição, aceleração da freqüência cardíaca, dilatação das artérias coronárias, relaxamento dos músculos lisos e contração dos esfíncteres. Por sua vez, a noradrenalina aumenta as pressões sistólica e diastólica.

O hormônio do crescimento tem um ritmo circadiano com picos de secreção ocorrendo em torno da zero hora. Entretanto, este ritmo é influenciado pelo ciclo sono-vigília, observando-se aumento da amplitude dos picos de secreção hormonal na dependência da hora em que o sono ocorre. Os maiores picos, durante o sono, estão presentes principalmente no período em que ocorre o sono de ondas lentas (estágios 3 e 4) da fase NREM.

Já o potássio sérico começa a aumentar entre 7 e 8 horas, até cerca de 20 horas, com a finalidade de auxiliar a insulina na metabolização da glicose, a fim de levá-la ao interior das células para fornecer energia (bomba de potássio). O elemento energético do sistema nervoso é a glicose, que, nesse local, não necessita de insulina para ser aproveitada. O principal substrato energético em repouso é o lipídio, sendo também mais um fator na determinação da hiperglicemia noturna.

Além da fisiologia humana, os ritmos circadianos também estão envolvidos na patogênese de muitas doenças. De acordo com a interferência do ritmo circadiano, podemos estimar a maior incidência de doenças e condições fisiológicas em determinadas horas ('relógio das doenças e das funções fisiológicas'), com alguns exemplos:

- predomínio da asma, em torno das 4 horas;
- rinite e artrite reumática, em torno das 6 horas;
- volume urinário máximo em torno das 9 horas;
- melhor desempenho mental em torno das 15 horas;
- melhor função pulmonar das 16 às 17 horas;
- osteoartrite às 18 horas;
- hipertensão arterial nas primeiras horas do dia.

Se compararmos os animais de hábitos noturnos e diurnos, tanto o macaco (de hábito diurno) quanto o rato (de hábito noturno) apresentam o mesmo perfil de alimentação, temperatura corporal e excreção urinária. A única e fundamental diferença é que todos os ritmos têm um intervalo de 12 horas, aproximadamente, devido ao antagonismo do hábito de atividade diurna, para um, e noturna, para outro.

Estudos realizados com ratas grávidas demonstraram que as que ficavam no escuro tinham maior aumento de peso e de estatura na sua prole, do que as que ficavam na luminosidade. Na luminosidade, a rata fica mais ativa, gastando mais energia, e, no escuro, fica quieta, consumindo pouca ou nenhuma energia, provavelmente justificando o aumento de peso e de estatura na prole.

BIBLIOGRAFIA

DUNLAP, J. C. Molecular basis for circadian clocks. *Cell*, 96: 271-290, 1999.

FERBER, S. G. et al. Manage therapy by mothers enhance on adjustment of circadian rhythm to the nocturnal period in full-term infants. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 23(6): 410-415, 1999.

GILLETTE, M. U. & TISCHKAN, S. A. Suprachiasmatic nucleus: the brain's circadian clock. *Recent Progress in Hormone Research*, 54: 33-59, 1999.

GLASS, P. et al. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinophaty of prematurity. *N. Engl. J. Med.*, 313: 401-404, 1985.

GLOTZBACH, S. F. et al. Biological rhythmicity in normal infants during the first 3 months of life. *Pediatrics*, 94(4): 482-488, 1994.

HAO, H. & RIVKEES, S. A. The biological clock of very premature infants in exposive to light. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 96: 2426-2429, 1999.

MILLS, J. N. Human circadian rhythms. *Physical Rev.*, 58: 15-17, 1966.

RIVKEES, S. A. Developing circadian rhythmicity: basic and clinical aspects. *Pediatr. Clin. North Am.*, 44(2): 467-487, 1997.

RIVKEES, S. A. & HAIPING, H. Developing circadian rhythmicity. *Seminars in Perinatology*, 24(4): 232-242, 2000.

RIVKEES, S. A. et al. Rest activity patterns of premature infants are regulated by cycled lighting. *Pediatrics*, 113(4): 833-839, 2004.

SOMERS, K. et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N. Eng. J. Med.*, 328: 303-307, 1993.

SWAAB, D. F. Development of the human hypothalamus. *Neurochem. Res.*, 20: 509-519, 1995.

THOMAS, L. et al. The role of melatonin in the human fetus. *Int. J. Mol. Med.*, 1(3): 539-543, 1998.

THOMAS, K. A. & BURR, R. Preterm infant temperature circadian rhythm possible effect of parenteral cosleeping. *Biological Research for Nursing*, 3(3): 139-150, 2002.

A ADOLESCÊNCIA E A NOITE

5

José Henrique Withers Aquino

INTRODUÇÃO

A adolescência pode ser definida como o período da vida extra-uterina no qual ocorrem as mais intensas e extraordinárias transformações físicas, emocionais, comportamentais e sociais no ser humano. Em tempos passados, a adolescência era vista simplesmente como uma fase de transição entre a infância e a vida adulta. Modernamente, no entanto, compreendemos tratar-se de período completamente distinto, com particularidades próprias, haja vista os intensos fenômenos biológicos, aí incluídos as notáveis modificações físicas resultantes da puberdade, as mudanças do pensamento e das emoções características da segunda década da vida e o entendimento do impacto diferenciado causado pelas transformações na família, na economia, no trabalho, na tecnologia, enfim, pelas mudanças da sociedade sobre o adolescente.

De fato, do ponto de vista físico, este é o único período da vida extra-uterina onde há o aumento na velocidade de crescimento, ou seja, é a única fase na existência humana, após o nascimento, em que há, a cada período de tempo, um crescimento maior que no período anterior. Esta é uma das características próprias da puberdade, o principal fenômeno biológico da adolescência.

ALTERAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS

Na espécie humana, o sistema hipotálamo-hipófise-gônadas diferencia-se e funciona ativamente durante a vida fetal e no recém-nascido. Depois, durante quase uma década – a infância –, há diminuição de sua atividade para níveis muito baixos e, subitamente, sofre intensa reativação, comumente no início da segunda década de vida – a puberdade.

Sabemos que no período pré-púbere o hormônio luteinizante (LH) é secretado de maneira pulsátil. No entanto, é no início da puberdade que a influência do ritmo circadiano se acentua. A secreção máxima de LH – e também do hormônio folículo estimulante (FSH) – concentra-se no período da noite, especialmente entre as 22h e 4h da madrugada. Esta é a primeira interseção da adolescência com a noite.

O período da adolescência, mormente durante a puberdade, é caracterizado biologicamente por intenso crescimento pôndero-estatural e por grandes mudanças na composição corporal. A base hormonal para o crescimento físico é dependente primariamente dos hormônios tireoideanos, do cortisol, dos esteróides sexuais e do eixo hormônio do crescimento/*insulinlike growth factor-1* (GH/IGF-1).

Durante a puberdade, os hormônios sexuais e o eixo GH/IGF-1 continuam a exercer influências independentes sobre o crescimento (como na infância), mas agora é a interação entre eles que subsidia o dramático crescimento linear e as mudanças na composição corporal típicos desta fase.

No início da puberdade, o eixo GH/ IGF-1 sofre intensa ativação. O hormônio do crescimento (GH) é liberado em pulsos durante o sono noturno, mais precocemente nas meninas, o que explica o estirão de crescimento também mais precoce no sexo feminino. É o 'tempo' da adolescência, com todas as suas repercussões não só físicas como também emocionais e sociais.

A partir da metade da puberdade o ritmo dia-noite da secreção do GH é atenuado, graças ao aumento da amplitude secretória diurna. Ao fim do desenvolvimento puberal, os níveis secretórios de GH e IGF-1 retornam aos níveis pré-puberais em ambos os sexos.

SONO

O próximo ponto de interseção entre a adolescência e a noite, sem dúvida alguma, é o sono. Embora inúmeros estudiosos tenham ao longo dos tempos se debruçado sobre este tema, a função específica do ato de dormir permanece até hoje como um grande mistério. Entretanto, hoje, sabemos que o sono não é simplesmente um descanso. Dormir é, antes de mais nada, um processo ativo em que algumas regiões do cérebro mostram as mesmas (e às vezes mais) atividades que durante o estado vígil. Sabemos também que há outros aspectos necessários ao sono, tais como a duração, a continuidade, o horário e a passagem por diversos estágios, ou fases diferentes, para que haja o restabelecimento adequado das funções orgânicas.

Esta função restauradora do sono é essencial não apenas para o ótimo funcionamento físico e mental, senão também para a própria sobrevivência. Estudos têm mostrado que animais privados do sono por longos períodos simplesmente morrem. Dormir é um ato presente e necessário em todas as criaturas vivas estudadas.

Recentemente algumas informações bastante relevantes têm surgido sobre o sono e a adolescência. A primeira delas mostra que, qualquer que seja sua função específica, o sono parece particularmente importante nos períodos de maturação

cerebral. Em todas as espécies animais, mormente naquelas dotadas de cérebro, há necessidade maior de sono durante as fases de crescimento físico e maturação do que nos indivíduos adultos. Na espécie humana isto não é diferente. Muitos estudos, entre eles a clássica pesquisa desenvolvida na Universidade de Stanford, mostram aumento significativo da necessidade de sono durante as fases iniciais da adolescência.

Um segundo ponto de grande interesse sobre o ato de dormir e que tem particular relevância durante o desenvolvimento emocional próprio da adolescência é o elo estreito entre o sono e a percepção de ameaça e/ou segurança. Dormir significa restringir quase todas as informações sensoriais ao nível do tálamo, ou seja, abrir mão da percepção de ameaças potenciais ou reais e de suas correspondentes respostas comportamentais. Como conseqüência disto, é natural que a grande maioria das espécies animais busquem dormir em locais que acreditam ser seguros: tocas, árvores, nichos etc.

O homem dormiu, na maior parte de sua história, exposto aos seus predadores devido à sua incapacidade biológica de dormir em árvores ou frestas de penhascos, uma vez que perdemos completamente o tônus muscular durante o sono REM. A proteção individual sempre veio da busca de abrigo (caverna, choupana, casa) e da participação em um grupo social protetor. O cérebro humano evoluiu sob estas condições e, até hoje, o homem continua a manter esses elos ancestrais. Situações de estresse social ou ambiental evocam sentimentos poderosos de ameaça e, portanto, contribuem firmemente para os distúrbios do sono. Por outro lado, um ambiente acolhedor, com laços sociais sólidos, cria um sentimento de proteção e favorece o sono reparador.

Na adolescência, principalmente durante as primeiras etapas da puberdade, o desenvolvimento da percepção de ameaça e de seus sistemas de resposta sofre substancial incremento, possivelmente como antecipação e preparação para o exercício das funções sociais do adulto. Há, nesta fase, uma progressiva e sensível diminuição na quantidade de sono REM e também de estágios 3 e 4 (o sono mais profundo nos seres humanos) com aumento na quantidade de períodos de sono mais leve (estágios 1 e 2), ou seja, diminuição no limiar de vigília. Como resultado direto, incrementos na sonolência diurna tornam-se evidentes, com todas as suas conseqüências.

Entretanto, além da duração e da qualidade do sono, outras alterações têm sido demonstradas nesta fase do desenvolvimento humano.

Como vimos anteriormente, o ritmo circadiano torna-se cada vez mais presente e atuante no início da puberdade, com secreções hormonais noturnas cada vez mais acentuadas. Neste momento, devemos também lembrar de um princípio geral que rege o ciclo ou ritmo circadiano: ele se adapta lentamente às mudanças de horário sono/vigília, sendo mais fácil sua adaptação ao atraso que ao adiantamento.

Com o desaparecimento quase completo dos rituais de passagem à vida adulta em nossa sociedade industrial, possivelmente alguns comportamentos podem ter assumido este simbolismo como, por exemplo, poder fumar, poder beber, poder sair

à noite e poder dormir mais tarde. Assim sendo, um adolescente que segue determinado horário de dormir e acordar durante a semana busca (e quase sempre consegue) permanecer acordado até muito mais tarde nos finais de semana (e geralmente fora de casa), compensando com um sono que avança pelas manhãs de sábado e domingo, voltando ao horário habitual no domingo à noite. Entretanto, o retorno ao horário escolar e, portanto, o adiantamento do ciclo circadiano requer alguns dias para a readaptação dos ritmos de secreção hormonal. Muitos adolescentes, conseqüentemente, podem apresentar sinais e sintomas de fadiga, de dificuldade de aprendizado (e mesmo de falência/abandono escolar), de conciliar o sono e de acordar para ir à escola. Quantas crises familiares não são provocadas por isto?

Alguns autores acreditam que, muito mais que um fenômeno social, a busca do adolescente por dormir mais tarde seria, de fato, biológica, uma vez que haveria uma tendência, durante a adolescência, ao retardamento do ciclo circadiano em direção ao padrão adulto. O dado importante é que, independente da base para estas mudanças – se psicossocial, biológica ou ambas –, boa parte dos adolescentes encontra-se no que poderíamos chamar de 'insuficiência de sono'.

Existe crescente evidência de que a deprivação do sono exerce grande influência sobre o controle do comportamento, das emoções e da atenção, além de uma interface significativa com o desenvolvimento social, acadêmico e com a adoção de comportamentos de risco. O trinômio noite-deprivação de sono-comportamentos de risco tem efeitos catastróficos sobre a juventude.

O ADOLESCENTE E A NOITE

Estatísticas mundiais (o Brasil não foge à regra) mostram que as principais causas de morbimortalidade no adolescente e no adulto jovem são as chamadas 'causas externas'. No Brasil elas correspondem a mais de 50% dos óbitos na faixa entre 10 e 24 anos de idade. Nos Estados Unidos e Canadá, a mais de 75%. Estudando melhor estas causas, vemos que há uma grande predominância desses acontecimentos durante o período noturno. Por exemplo, pesquisa desenvolvida por Liu e colaboradores em New Hampshire, nos Estados Unidos, mostrou que quase dois terços dos acidentes de trânsito envolvendo adolescentes ao volante ocorreram entre 22h e 6h da manhã. Em 47% desses acidentes, houve a morte do motorista; em 55%, de um dos passageiros e em 20% havia envolvimento de álcool ou outras drogas.

Em trabalho desenvolvido na Espanha, ficou clara a associação entre a freqüência de saídas noturnas do adolescente e o consumo de álcool, tabaco e maconha. Inúmeras outras pesquisas têm demonstrado a relação direta entre a noite, o uso de álcool e outras drogas, o comportamento sexual de risco e a criminalidade em geral. Uma das pesquisas que procuram entender as razões para o uso de drogas psicoativas durante a adolescência, realizada por Boys, Mardsen e Strang, utilizou entrevistas com 364 jovens usuários de drogas em Londres. Dos entrevistados, 95,9%

disseram que usavam drogas com o intuito de maior socialização e para permanecerem acordados à noite.

Outro estudo muito interessante mostra que quase 83% das adolescentes tiveram sua primeira experiência sexual no período noturno, sendo que aproximadamente 20% delas declaram ter feito sexo por razões relacionadas à diminuição do controle sobre seu comportamento habitual. É notório que o sexo feito por impulso, por curiosidade ou oportunidade traz uma chance sensivelmente maior para o não uso de proteção, ou seja, um risco maior de doenças sexualmente transmissíveis ou de gravidez indesejada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelo que vimos, podemos compreender que, na adolescência, a necessidade de explorar novas fronteiras e a adoção de comportamentos de risco podem comprometer a saúde, o projeto de vida e mesmo a sobrevivência, própria ou de outros, e tem representado, nos últimos anos, preocupação crescente entre educadores, profissionais da área da saúde e formuladores de políticas públicas.

Destacam-se, entre estes comportamentos ou situações de risco, a falência e o abandono escolar, a gravidez precoce, o uso e o abuso de álcool ou outras drogas, os acidentes (especialmente os de trânsito), o suicídio e outras ações destrutivas.

Embora até hoje existam relativamente poucos estudos sobre o tema, certamente poderemos incluir, ao menos como agente potencializador para todos estes comportamentos ou situações, o período noturno.

É a noite exercendo seu fascínio, mas cobrando seu preço.

BIBLIOGRAFIA

BOYS, A.; MARDSEN, J. & STRANG, J. Understanding reasons for drug use amongst young people: a functional perspective. *Health Educ. Res.*, 16(4): 457-469, 2001.

BUGARIN-GONZALEZ, R. et al. Acute ethanol intoxication at an emergency room. *An. Med. Interna.*, 17(11): 588-591, 2000.

CARSKADON, M. A. & DEMENT, W. C. Sleepiness. Sleep and its disorders in children. In: GUILLEMINAUT, C. (Ed.) *Normal Adolescents*. New York: Raven Press, 1987.

DAHL, E. R. & LEWIN, D. S. Pathways to adolescent health: sleep regulation and behavior. *J. Adolescent Health*, 31: 175-84, 2002.

DE ALMEIDA, S. P. & SILVA, M. T. Ecstasy (MDMA): effects and patterns of use reported by users in São Paulo. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 25(1): 11-17, 2003.

DOWNING, A.; COTTERILL, S. & WILSON, R. The epidemiology of assault across the West Midlands. *Emerg. Med. J.*, 20(5): 434-437, 2003.

HUERTA ZARCO, I. et al. The evolution of health and relationship habits of an adolescent cohort of Puerto de Sagunto. *Aten. Primaria*, 23(1): 8-14, 1999.

JUSTUS, A. N.; FINN, P. R. & STEINMETZ, J. E. The influence of traits of disinhibition on the association between alcohol use and risky sexual behavior. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 24(7): 1028-1035, 2000.

LABERGE, L. et al. Development of sleep patterns in early adolescence. *J. Sleep Res.* 10: 59-67, 2001.

LIU, J. Y. et al. Teenage driving fatalities. *J. Pedriatri. Surg.*, 37(7): 1084-1088, 1998.

MCKENNA, J. & MACK, J. Origins and paleoecology of hominid sleep: an evolutionary perspective. *Sleep Res.*, 21, 1992.

POSADA, J. et al. Death and injury from motor crashes in Colombia. *Rev. Panam. Salud Publica*, 7(2): 88-91, 2000.

REITER, E. O. & KULIN, H. E. Neuroendocrine regulation of puberty. In: MCANARNEY, E. (Ed). *Textbook of Adolescent Medicine*. 1.ed. New York: WB Saunders Co.

RICE, T. M.; PEEK-ASA, C. & KRAUS J. F. Nighttime driving, passenger transport and injury crash rates of young drivers. *Inj. Prev.*, 9(3): 245-250, 2003.

ROGOL, A. D.; ROEMICH, J. N. & CLARK, P. A. Growth at puberty. *J. Adolescent Health*, 31: 192-200, 2002.

VASILEVA, P. & IUSTINIIANOVA, B. The loss of virginity and sexual activity in adolescence. *Akush Ginekol*, 37(3): 46-48, 1998.

YUNES, J. & RAJS, D. Mortalidad por causas violentas entre los jóvenes de la región de las Américas. In: MADDALENO, M. et al. (Orgs.) *La Salud del Adolescente y del Joven*. Washington: OPS, 1995. (Publicacion científica n. 552)

SITES RECOMENDADOS

http://pubs.ama_assn.org/cgi/colletion/adolescent_psychiatry

http://www.sleepfoundation.org/hottopics

http://www.chronobiology.ch

VARIAÇÕES CRONOBIOLÓGICAS NO IDOSO

6

Roberto Alves Lourenço

INTRODUÇÃO

Nas próximas décadas, a prática da Medicina será cada vez mais influenciada pela necessidade de atendimento de saúde à população idosa, que vem aumentando rapidamente em todo o mundo. Nessa população, a maior expectativa de vida dependerá tanto da melhoria da saúde quanto da manutenção da capacidade funcional. Dessa forma, torna-se fundamental o entendimento das variações cronobiológicas no idoso.

Neste capítulo, dedicado a discutir alguns aspectos do envelhecimento, sob o ponto de vista das transformações cronobiológicas, abordaremos, inicialmente, questões biológicas, demográficas e epidemiológicas associadas à transformação de organismos jovens, plenos na sua capacidade funcional, em indivíduos maduros, portadores de perdas funcionais típicas; em seguida, a partir da escolha de alguns sistemas funcionais, descreveremos as alterações na ritmicidade desses sistemas, habitualmente associadas ao envelhecimento.

ASPECTOS BIOLÓGICOS

O envelhecimento é um processo que transforma adultos saudáveis em indivíduos frágeis, com as reservas funcionais diminuídas na maior parte dos sistemas fisiológicos, sujeitos a aumento exponencial da vulnerabilidade à maior parte das doenças e risco elevado de mortalidade. O impacto do envelhecimento sobre a saúde e o bem-estar sobrepuja os efeitos de qualquer doença, já que ele é, por si só, o principal fator de risco para a maior parte das doenças em idosos.

Teorias evolucionistas modernas do envelhecimento supõem o desenvolvimento de um fenótipo, em que o risco de mortalidade aumenta com o tempo, em conseqüência de pressões seletivas por genes cujos efeitos benéficos, precocemente manifestos, compensam, em grande medida, os efeitos deletérios produzidos por estes genes em idades avançadas, além da falta de pressões seletivas sobre genes que só se expressam muito tardiamente.

Sabe-se, no entanto, que os genes jamais agem sozinhos, interagindo sempre com o meio ambiente. O estudo da interação entre os fatores genéticos e ambientais, responsável em grande medida pelo aparecimento de doenças cujo principal fator de risco é a idade, é, em nosso século, sobretudo, o estudo desses determinantes no diabetes tipo 2, no câncer, nas doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, nas doenças neurodegenerativas, na osteoartrite, na osteoporose, na degeneração macular, e outras.

Sabe-se que o processo de envelhecimento, com suas perdas funcionais progressivas, leva os indivíduos ao limite clínico da expressão de tais perdas. A síndrome de fragilidade do idoso, embora ainda considerada entidade por receber a sua definitiva definição, acomete em torno de 20% da população com 65 anos ou mais de idade. Para Campbell e Buchner, é uma condição produzida por redução multi-sistêmica na reserva funcional, em extensão tal que certo número de sistemas fisiológicos estão próximos, ou mesmo passaram, do limite da insuficiência clínica sintomática.

ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Houve, durante o último século, alterações notáveis no número e nas características sócio-demográficas e epidemiológicas dos indivíduos idosos. O crescimento da população idosa foi resultado não apenas de um aumento do tamanho da população, de maneira geral, mas também, de maneira especial, de um declínio nas principais causas de mortalidade e nas taxas de fertilidade e de nascimento. Desta maneira, mais e mais, a população idosa, no Brasil e no mundo, veio crescendo ao longo do século XX, e, segundo estimativas concordantes de especialistas de diferentes países, continuará crescendo nos próximos 50 anos.

Nos Estados Unidos, em 1900, apenas 4,1% da população tinha 65 anos ou mais; este número cresceu para mais de 8% em 1950 e, no ano 2000, esta percentagem tinha aumentado para 12%, estimando-se, ainda, que por volta do ano 2050, 82 milhões de norte-americanos, algo em torno de 20,3% da população total, terão atingido esta faixa etária.

Esta tendência, descrita em relação à população dos Estados Unidos, é, no entanto, fenômeno comum, vivido não apenas pelos países desenvolvidos, mas também pelos países em desenvolvimento. No entanto, dos 25 países com populações

mais idosas, 24 ainda estão no continente europeu, sendo a Itália aquele com maior percentual de idosos (18,1%). O Japão é o único país não europeu que está incluído entre estes 25, com 17% de sua população tendo 65 anos ou mais de idade.

Os países em desenvolvimento iniciaram o processo de envelhecimento populacional com pelo menos 50 anos de atraso em relação aos países desenvolvidos. No entanto, apesar deste atraso, a velocidade de crescimento das populações idosas nesses países tem sido de grande magnitude. A França levou 115 anos – de 1865 a 1980 – para que a sua população idosa (>= 65 anos) aumentasse de 7% para 14%; para o Reino Unido foram 45 anos – de 1930 a 1975; para a Espanha, 45 anos – 1947 a 1992. Os países em desenvolvimento, estima-se, levarão entre 20 e 27 anos para percorrer este mesmo caminho; o Brasil, entre eles, terá 14% de sua população com 65 anos ou mais em 2032, processo que durará apenas 21 anos!

Embora as estatísticas dos países desenvolvidos utilizem os 65 anos de idade como referência para avaliações, a Organização Mundial da Saúde (OMS) define como idoso o indivíduo com mais de 60 anos. No Brasil, utilizamos com grande freqüência este mesmo ponto de corte, já que alguns aspectos de nossa realidade fazem dele um ponto ideal para o melhor entendimento do geronte, para o desenvolvimento de estimativas e o planejamento de políticas públicas de saúde. Em primeiro lugar, são os chamados 'idosos jovens' (entre 60 e 69 anos de idade) a faixa etária que mais cresce, em números relativos, produzindo forte impacto nos sistemas público e privado de previdência e assistência à saúde, e projetando para os próximos anos aumento de magnitude ímpar nas faixas etárias mais idosas, como visto anteriormente. Em segundo lugar, o baixo nível, qualitativo e quantitativo, de investimentos na prevenção, diagnóstico e controle dos fatores de risco de distúrbios neoplásicos, cérebro e cardiovasculares, tais como *diabetes mellitus* do tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemias, em faixas etárias anteriores, faz com que os indivíduos, em nosso país, atinjam a terceira idade portando tais doenças em fases mais avançadas, tendo desenvolvido número maior de lesões de órgãos-alvo, de perdas funcionais mais extensas e maior número de incapacidades. Por último, a velocidade do processo de envelhecimento no Brasil tem surpreendido os planejadores e, hoje, temos o duplo desafio de, ao mesmo tempo em que se tenta resolver uma agenda de saúde típica do subdesenvolvimento, implementar ações de saúde voltadas para esta população envelhecida.

ASPECTOS CRONOBIOLÓGICOS DO ENVELHECIMENTO

Uma das características do processo de envelhecimento é a significativa modificação dos ritmos circadianos, com diminuição freqüente da amplitude e desvio do maior valor obtido na oscilação do fenômeno, isto é, na acrofase, com importantes implicações biológicas, clínicas e terapêuticas. O Quadro 1 traz as principais modificações que ocorrem no ritmo circadiano do idoso.

Quadro 1 – Principais modificações que ocorrem no ritmo circadiano do idoso

- A amplitude do ritmo circadiano reduz.
- A fase do ritmo circadiano torna-se mais precoce.
- O período natural de livre-curso (tau) encurta.
- A capacidade de tolerar desvios abruptos de fase piora (como, por exemplo, em viagens transcontinentais ou em trabalhos noturnos).

Fatos, conceitos e métodos cronobiológicos são todos relevantes para a geriatria e a gerontologia. O ritmo circadiano, assim como outros ritmos, são fontes preditivas de variação, necessitando que se realizem reavaliações das 'faixas normais' dos fenômenos em todas as idades. A alteração das características – por exemplo, a amplitude – desses ritmos durante o envelhecimento nos aponta para a necessidade de sua avaliação criteriosa.

SONO

Como será visto no próximo capítulo, metade das pessoas com mais de 65 anos têm problemas freqüentes de sono, em conseqüência de profunda ruptura do ciclo sono-vigília, que pode levar a prejuízos significativos nas funções diurnas e comprometer seriamente a qualidade de vida dos idosos afetados.

Freqüentemente, os distúrbios do sono na população idosa são multifatoriais, podendo resultar de: 1) alterações fisiológicas que são, aparentemente, parte do envelhecimento 'normal', não patológico; 2) distúrbio secundário do sono causado por um dos numerosos problemas de saúde física ou mental, ou pelo uso de medicações ou drogas psicoativas; 3) distúrbio primário do sono; 4) precária 'higiene' do sono; 5) maneira individualizada de ver a sua necessidade de sono e de sentir a qualidade do mesmo; 6) combinação desses fatores.

Diversos estudos, com desenho transversal, demonstraram que os idosos, quando comparados com adultos jovens, são desproporcionalmente insatisfeitos com a qualidade do seu sono, e que 50% deles têm queixas específicas, tais como 'sono leve', despertar noturno freqüente, despertar precoce matinal e sonolência diurna indesejável. Estes estudos também mostraram o uso freqüente de sedativos e hipnóticos pela população idosa.

Medidas objetivas de sonolência diurna, tais como os testes de latência múltipla (MSLTs), mostraram que adultos idosos são significativamente mais sonolentos, durante todo o dia, do que adultos jovens.

Para pesquisadores da área, embora haja consenso quanto a estas alterações representarem diminuição na capacidade de dormir, existem dúvidas quanto a elas representarem, também, diminuição das necessidades de sono que acompanhariam o envelhecimento normal.

Medidas obtidas, através do registro polissonográfico noturno de potenciais elétricos gerados no cérebro, nos músculos posturais e nos olhos, evidenciaram três tipos de alterações relacionadas ao envelhecimento: alterações eletroencefalográficas (EEG), alterações nos estágios e ciclos do sono e alterações no ritmo circadiano do ciclo sono-vigília.

Em relação ao EEG durante o sono, são muitas as alterações relacionadas ao envelhecimento, particularmente durante o sono de ondas lentas ou sono profundo (estágios 3 e 4 – ver capítulo 7), quando as ondas delta estão bastante atenuadas em amplitude (em torno de 150 mV) quando comparadas com as de adultos jovens (200 mV). Como conseqüência, possivelmente há diminuição de atividade de onda delta e de sono profundo. Ainda, há alterações dos 'fusos de sono', ondas sincrônicas de 12 a 16 Hz, que caracterizam o estágio 2 do sono, estando mal formadas e com amplitude e freqüência diminuídas.

Em relação aos estágios e ciclos do sono, pessoas idosas gastam mais tempo na cama e menos tempo dormindo e são mais facilmente acordáveis do que indivíduos jovens. As alterações mais importantes são redução do sono profundo, de ondas lentas, e aumento dos períodos de despertar noturno com conseqüente fragmentação do sono. Alterações menos importantes ocorrem na fase REM do sono e na quantidade total de sono. Ainda, o primeiro ciclo de sono noturno – a primeira seqüência de cinco fases – é, muitas vezes, menor, talvez como resultado de redução, relacionada à idade, do estágio 4. Isto leva à antecipação da primeira fase do sono REM e à diminuição da latência REM (período entre o início do sono e da fase REM). Em relação ao sono REM, em indivíduos idosos há constância na sua duração de ciclo para ciclo, ao contrário do que acontece em adultos jovens, nos quais há aumento na duração da fase em cada ciclo do sono. Dessa forma, a mais importante alteração no padrão do sono de idosos é a interrupção freqüente e repetitiva do sono por longos períodos, estando de acordo com a observação empírica quanto à dificuldade freqüente dos idosos em manter-se dormindo e em aprofundar o sono, caracterizado como 'leve' e facilmente perturbável por estímulos ambientais, tais como os auditivos.

Em relação às alterações no ritmo circadiano sono-vigília, todas as alterações anteriormente vistas podem ser responsáveis pela quebra do ciclo bifásico do adulto jovem, com distúrbios na ritmicidade, fadiga e conseqüentes cochilos e sonolência diurna, tendência de dormir e acordar cedo e tornar-se menos tolerante às mudanças no padrão, tais como as produzidas por mudanças rápidas no fuso horário. Tais evidências de alterações no ritmo circadiano estão de acordo com observações de alterações, relacionadas ao envelhecimento, de outros fenômenos biológicos cíclicos, tais como a temperatura e a secreção endócrina. Parece que a perda ou a atenuação da organização temporal desses processos biológicos podem refletir alterações neuronais em áreas cerebrais responsáveis pela fisiologia do sono. Um estudo do núcleo supraquiasmático de indivíduos idosos evidenciou a redução do volume nuclear e a diminuição de células, fornecendo uma base

neuro-anatômica para as observações da quebra do ritmo circadiano do sono que acompanha o envelhecimento humano.

Devemos, agora, pontuar outro aspecto: as fortes evidências que situam a melatonina como um hormônio que participa de maneira íntima na regulação do sono. O ritmo de secreção da melatonina é, hoje, considerado importante marcador de fase do relógio biológico humano, e as alterações de sono noturno, vistas em indivíduos idosos, têm sido relacionadas, embora de maneira controversa, aos avanços de fase no ritmo da melatonina sérica.

Sistema Endócrino

Assim como em outros órgãos e sistemas, o envelhecimento normal do sistema endócrino é caracterizado por perda progressiva das reservas funcionais, tendo como conseqüência a redução da capacidade de adaptação às demandas do ambiente.

Embora a perda ou redução da regulação homeostática, que acompanha o envelhecimento normal, reflita alterações importantes na síntese, no metabolismo e na ação hormonal, estas alterações podem não ser clinicamente relevantes sob condições habituais.

Realmente, as concentrações de muitos hormônios e substratos metabólicos estão inalteradas em indivíduos idosos normais; a glicemia de jejum, por exemplo, é pouco modificada pelo envelhecimento; porém, os níveis glicêmicos, após um teste de tolerância à glicose, mostram-se muito mais altos em idosos saudáveis do que em adultos jovens.

Em contrapartida, em algumas circunstâncias, a função endócrina de um organismo envelhecido é mantida pela secreção compensatória de outros hormônios, de tal sorte que, através de mecanismos de retroalimentação, mantém-se a função em questão dentro de parâmetros organicamente aceitáveis. É o caso dos níveis de testosterona em muitos homens idosos, que são mantidos dentro da faixa de normalidade graças ao aumento compensatório da secreção de hormônio luteinizante.

Em outros casos, porém, mecanismos compensatórios não são capazes de manter os níveis normais de produção e concentração hormonais, como é o caso do declínio da aldosterona e da dehidroepiandrosterona (DHEA).

De maneira semelhante ao que acontece com outros sistemas orgânicos, as manifestações dos distúrbios endócrinos em pacientes idosos são, freqüentemente, inespecíficas ou atípicas. Por exemplo, o hipertireoidismo e o hipotireoidismo podem-se apresentar com sintomas inespecíficos, tais como perda de peso, fadiga, fraqueza, constipação intestinal e depressão; o *diabetes mellitus* pode ter como primeira manifestação um estado hiperosmolar não cetótico, e indivíduos com tireotoxicose podem apresentar-se apáticos e deprimidos, com retardo psicomotor, característicos do 'hipertireoidismo apatético'.

A freqüência da secreção pulsátil da prolactina não é alterada pelo envelhecimento normal, sugerindo que o gerador de pulso está intacto. No entanto, homens

idosos tornam-se hiperprolactinêmicos, e seu ritmo circadiano de secreção da prolactina está alterado, com redução ou ausência da elevação noturna normal da secreção deste hormônio e redução da amplitude dos pulsos secretórios, quando comparados com controles jovens. É provável que estes efeitos sejam produtos do aumento do tono dopaminérgico que acompanha o envelhecimento, já que a dopamina inibe a secreção da prolactina pela pituitária.

Da mesma forma que a dopamina, a norepinefrina está aumentada no líquido céfalo-raquidiano de indivíduos idosos normais, e ambas exercem importante influência sobre a secreção pituitária, tanto da já citada prolactina quanto dos demais hormônios nela produzidos, tais como GH, TSH e LH.

Grande número de fatores pode produzir hiperprolactinemia, entre os quais as doenças hipotalâmicas, o hipotireoidismo, os traumas, e o uso de algumas drogas – fenotiazinas, cimetidina, opiáceos, metoclopramida e estrógenos. As manifestações clínicas da hiperprolactinemia são sutis e, muitas vezes, passam despercebidas. São elas: o hipogonadismo secundário com disfunção sexual, a galactorréia, a ginecomastia e a aceleração da perda óssea associada à idade.

O lobo posterior da hipófise produz o hormônio antidiurético (ADH), um dos fatores importantes no controle da volemia e da osmolalidade. Há evidências de que o envelhecimento normal leva a um estado relativo de excesso de ADH, com níveis basais normais a elevados, liberação aumentada de ADH após estímulo osmótico e diminuição da inibição da sua secreção pelo álcool, quando comparado com indivíduos adultos jovens.

Vários fatores predispõem pessoas idosas a apresentar poliúria noturna, entre os quais as alterações, associadas à idade, do ritmo circadiano do ADH circulante, com perda do aumento noturno dos seus níveis e aumento dos níveis plasmáticos do hormônio natriurético atrial.

Quanto ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), ele permanece relativamente preservado em indivíduos idosos. O ritmo circadiano do ACTH e do cortisol está intacto. Embora a amplitude do ritmo do cortisol esteja diminuída, há um avanço de fase no seu ritmo com a antecipação do nadir e do pico de secreção deste hormônio.

Talvez a anormalidade do eixo HHA mais consistentemente demonstrável seja a resposta do cortisol ao estresse. Após estímulo estressante, tal como cirurgia, os níveis de cortisol se elevam mais e permanecem elevados por mais tempo, quando comparados com indivíduos jovens, indicando, provavelmente, sensibilidade do eixo alterada aos estímulos com retroalimentação negativa.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona sofre alterações importantes como conseqüência do envelhecimento normal. Os níveis de aldosterona de idosos na nona década declinam em torno de 30%, provavelmente associados à redução em torno de 50% na atividade plasmática de renina. Clinicamente, este estado de hipoaldosteronismo hiporreninêmico associado ao envelhecimento predispõe à perda de sódio que, em combinação com a diminuição da sensação de sede e a

redução da resposta renal ao ADH, aumenta o potencial de depleção de volume e de desidratação na população geriátrica.

O hormônio do crescimento (GH) tem sua secreção regulada pelos peptídeos hipotalâmicos – o hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH) e a somatostatina – que exercem efeitos estimuladores e inibidores, respectivamente. Evidências experimentais sugerem que a secreção do GH é controlada principalmente pela inibição tônica induzida pela somatostatina. Os níveis circulantes de GH são muito baixos, exceto nos momentos dos vários pulsos que ocorrem em resposta ao GHRH nas primeiras horas de sono, com a ingestão de alimentos, ou por ocasião de exercícios. Em homens adultos jovens, a maior parte do GH é secretada durante as primeiras quatro horas de sono, com pulsos de grande amplitude, durante as fases de sono profundo. Por outro lado, os níveis de IGF-1 permanecem estáveis durante todo o período de 24 horas. O GH, após atingir seus níveis máximos de secreção na puberdade, começa a sofrer declínio progressivo, de aproximadamente 14% por década de vida; em torno dos 80 anos, metade dos indivíduos não tem qualquer secreção significativa de GH e de IGF-1, fenômeno conhecido como somatopausa. A deficiência de GH em adultos com doença hipotálamo-hipofisária responde adequadamente à reposição deste hormônio. No entanto, é controverso seu uso em indivíduos idosos normais, com baixos níveis de GH, já que, aparentemente, tais fenômenos não podem ser considerados equivalentes.

Vários fatores contribuem para as alterações na função reprodutiva do homem idoso, entre os quais os fatos de a redução na produção testicular de testosterona não ser completamente compensada pela redução do seu catabolismo e da variação circadiana normal dos níveis de testosterona, observada em homens jovens, ser perdida com o envelhecimento. O controle hipotálamo-hipofisário da função testicular está comprometido e, embora os níveis de gonadotrofina estejam aumentados até próximo ao nível superior de normalidade, no homem idoso com hipogonadismo associado ao envelhecimento, observamos padrão típico de testosterona baixa e gonadotrofina normal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inúmeras evidências sugerem uma interação profunda entre os ritmos biológicos e a senescência em seres humanos, apontando para a necessidade de se desenvolver modelos de envelhecimento que levem em consideração os aspectos cronobiológicos na determinação e apresentação de doenças relacionadas à idade.

BIBLIOGRAFIA

ALBERT, M. L. & KNOEFEL, J. E. *Clinical Neurology of Aging*. 2.ed. New York: Oxford University Press, 1994.

ASAYAMA, K. et al. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type Dementia. *J. Nippon. Med. Sch.*, 70(4): 334-341, 2003.

CASALE, G. & DE NICOLA, P. Circadian rhythms in the aged: a review. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 3(3): 267-84, 1984.

DUTHIE, E. H. & KATZ, P. R. *Practice of Geriatrics*. 3.ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998.

HALBERG, F. & NELSON, W. Chronobiologic optimization of aging. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 108: 5-56, 1978.

HAZZARD, W. R. et al. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. New York: McGraw-Hill Company, 2003.

KLERMAN, E. B. Clinical aspects of human circadian rhythms. *J. Biol. Rhythms*, 20: 375-386, 2005.

KUNZ, D. et al. Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 89(1): 128-134, 2004.

LOURENÇO, R. A. Diabetes no idoso. In: OLIVEIRA, J. E. P. & MILECH, A. (Orgs.) *Diabetes Mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Atheneu, 2004.

MONK, T. H. Aging human circadian rhythms: conventional wisdom may not always be right *J. Biol. Rhythms*, 20: 366-374, 2005.

TOZAWA, T. et al. Stability of sleep timing against the melatonin secretion rhythm with advancing age: clinical implications. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 88(10): 4689-4695, 2003.

VGONTZAS, A. N. et al. Impaired nightime sleep in healthy old *versus* young adults is associated with elevated plasma interleucin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 88(5): 2087-2095, 2003.

WU, Y. H. et al. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 88(12): 5898-5906, 2003.

SONO

7

Flávio Magalhães
José Mataruna

O SONO: UM ESTADO ATIVO E DINÂMICO – BREVE HISTÓRIA DA MEDICINA DO SONO

A história da Medicina do sono é relativamente recente. Experimentos científicos sobre sono em humanos somente começaram há pouco mais de meio século (Quadro 1). Até os anos 50 do século XX, a maioria das pessoas imaginava que o sono fosse uma parte passiva ou inativa das nossas vidas diárias. Hoje, sabemos que o nosso cérebro mantém-se muito ativo enquanto dormimos. Além disso, o sono afeta o nosso desempenho diário e a nossa saúde física e mental de muitas formas, mas estamos apenas começando a entender como isso ocorre de fato.

Quadro 1 – Fases da história da Medicina

Fase 1	Antes de 1952: Pré-história.
Fase 2	1952-1970: Exploração do sono; descoberta do sono REM; descrição da arquitetura do sono; descoberta da apnéia obstrutiva do sono (1965).
Fase 3	1971-1980: Extensão da prática médica, incluindo o paciente dormindo; compreensão dos determinantes do estado de alerta diurno.
Fase 4	1981-1990: Novos tratamentos; expansão e organização da Medicina do sono; implicações operacionais e políticas públicas.
Fase 5	1991-2000: Colocação dos distúrbios do sono, seu diagnóstico e tratamento, particularmente da apnéia obstrutiva do sono, como tema de discussão na prática médica corrente, sistemas de assistência à saúde e na sociedade como um todo.

FISIOLOGIA DO SONO

O sono – um estado marcado pela diminuição da consciência, redução dos movimentos musculares esqueléticos e lentificação do metabolismo – tem função restauradora essencial e importante papel na consolidação da memória. É um processo neuroquímico orquestrado, envolvendo centros cerebrais promotores do sono e do despertar. A propensão ao sono depende de dois fatores principais: a quantidade acumulada de privação de sono e a fase do relógio circadiano, que aumenta o sono à noite.

Neurotransmissores controlam o ciclo sono-vigília atuando em diferentes grupos de neurônios no cérebro. Neurônios no tronco cerebral produzem neurotransmissores, como a serotonina e a noradrenalina, que mantêm algumas partes do cérebro ativas enquanto estamos acordados. Outros neurônios, na base do cérebro, começam a sinalizar quando adormecemos. Esses neurônios parecem 'desligar' os sinais que nos mantêm acordados. A pesquisa também sugere que os níveis de adenosina se elevam na corrente sangüínea enquanto estamos acordados, causando sonolência, e caem gradualmente enquanto dormimos.

ESTÁGIOS DO SONO

Quando dormimos, geralmente passamos por cinco fases distintas do sono: estágios 1, 2, 3, 4 e REM (*rapid eye movement*) (Quadro 2). Estes estágios progridem num ciclo, do estágio 1 ao sono REM, e, então, o ciclo se inicia novamente com o estágio 1. Gastamos, em média, 50% do nosso tempo total de sono no estágio 2, cerca de 20% em sono REM e 30% nos demais estágios. Diferentemente dos adultos, os lactentes gastam cerca da metade do seu tempo de sono em sono REM.

Quadro 2 – Arquitetura normal do sono e sua variação com a idade

Estágios do Sono	% em relação ao TTS* em lactentes	% em relação ao TTS em crianças jovens	% em relação ao TTS em adultos jovens	% em relação ao TTS em adultos idosos
Estágio 1	<5%	<5%	<5%	8-15%
Estágio 2	25-30%	40-45%	45-55%	70-80%
Sono Delta	20%	25-30%	13-23%	0-5%
Sono REM	50%	25-30%	20-25%	20%

*TTS = tempo total de sono

Os dados anteriores foram compilados de várias fontes. Estimativas como essas variam de estudo para estudo. As diferenças entre os estudos podem surgir da inconsistência humana, de um centro de pesquisa do sono para outro ou resultar de estudos populacionais. Em qualquer caso, esses números ilustram os efeitos do envelhecimento sobre o sono em indivíduos saudáveis.

Durante o estágio 1, que é superficial e fugaz, mergulhamos no sono, voltamos à vigília e podemos ser despertados com facilidade. No EEG, este estágio se caracteriza pela presença de ondas de baixa amplitude e freqüência de 3 a 7Hz (ondas teta). Nossos olhos movem-se muito lentamente e a atividade muscular torna-se gradualmente mais lenta. Quando despertamos a partir deste estágio, freqüentemente, é possível ter lembranças fragmentadas de eventos ambientais ocorridos no período. Muitas pessoas apresentam súbitas contrações musculares, conhecidas como 'mioclonias hípnicas', várias vezes precedidas de uma sensação de estar caindo. Estes movimentos súbitos são similares ao estremecimento que acontece quando levamos um susto. Quando entramos no estágio 2, nossos movimentos oculares param, e nossas ondas cerebrais tornam-se mais lentas. Surgem os chamados complexos K, que são acompanhados por ocasionais surtos de 5 a 7 ondas de 12 a 15Hz, em forma de crescendo-decrescendo, os chamados 'fusos de sono'. No estágio 3, começam a aparecer ondas extremamente lentas (0,3 a 2Hz), as chamadas ondas delta, intercaladas por ondas menores e mais rápidas. No estágio 4, as ondas são quase que exclusivamente de freqüência delta. É muito difícil acordar alguém durante os estágios 3 e 4, que juntos são chamados de estágio delta ou de sono profundo. Neste estágio, não há movimento ocular ou atividade muscular. Pessoas acordadas durante o sono profundo não se orientam imediatamente e, freqüentemente, sentem-se 'grogues' e desorientadas por alguns segundos depois que despertam. É comum, em crianças, a ocorrência de enurese noturna, terror noturno ou sonambulismo durante o sono profundo. Os estágios 1, 2, 3 e 4 são chamados em conjunto de sono não-REM (NREM).

Quando passamos para o sono REM, nossa respiração se torna mais rápida, irregular e superficial. A freqüência cardíaca e a pressão arterial tornam-se variáveis. Ocorre atonia muscular, que atinge toda a musculatura corporal, exceto o diafragma e os músculos oculomotores. Os olhos movimentam-se em várias direções, em surtos rápidos, a intervalos regulares e, em homens, ocorre ereção peniana. Quando pessoas são despertadas durante o sono REM, freqüentemente descrevem histórias bizarras e ilógicas que compõem os seus sonhos.

No EEG, o sono REM é caracterizado por ondas na faixa de freqüência mista, com baixa voltagem, dentro da faixa teta. A dessincronização do EEG resulta da ativação da formação reticular mesencefálica. As ondas teta assumem em alguns momentos um aspecto semelhante a dentes de serra. Ocorre também atividade alfa (geralmente 1 a 2 ciclos mais baixos do que a atividade alfa da vigília).

O primeiro período de sono REM geralmente ocorre cerca de 70 a 90 minutos após o início do sono. Um ciclo completo de sono dura entre 90 e 110 minutos. Os primeiros ciclos de sono a cada noite contêm períodos relativamente curtos de sono REM e períodos longos de sono profundo. À medida que a noite passa, os períodos de sono REM aumentam enquanto os de sono profundo diminuem. Pela manhã, as pessoas passam quase todo o seu período de sono nos estágios 1, 2 e REM.

O Quadro 3 resume as características das duas categorias básicas do sono, o sono REM e NREM, os quatro estágios do sono NREM e os dois componentes do sono REM.

Quadro 3 – Características das categorias básicas do sono (NREM e REM)

<table>
<tr><th>Tipo de Sono</th><th>Estágio do Sono</th><th>Observações</th></tr>
<tr><td rowspan="4">NREM
O sono NREM, além de contribuir para o repouso físico, pode também auxiliar o sistema imunológico e estar relacionado aos ritmos do sistema digestivo. Ele inclui os estágios de 1 a 4.</td><td>Estágio 1: estágio transicional entre vigília e sono, durando geralmente 5 a 10 minutos. A respiração torna-se lenta e regular, a FC* diminui, e os olhos exibem lentos movimentos de rolagem.</td><td>Sono leve</td></tr>
<tr><td>Estágio 2: um estágio mais profundo do sono, no qual pensamentos e imagens fragmentadas passam pela mente. Os movimentos oculares geralmente desaparecem, os músculos esqueléticos relaxam e há poucos movimentos corporais. Este estágio representa 50% do tempo total de sono em adultos.</td><td>Sono verdadeiro</td></tr>
<tr><td>Estágio 3: um estágio mais profundo, com redução adicional da FC e FR.**</td><td rowspan="2">Os estágios 3 e 4 são usualmente agrupados em um único estágio, o chamado estágio de Sono delta ou Sono de ondas lentas.</td></tr>
<tr><td>Estágio 4: é o estágio mais profundo do sono, no qual o despertar se torna mais difícil. Este estágio geralmente ocorre no primeiro terço da noite, após o qual o sono geralmente não progride além do estágio 3.</td></tr>
<tr><td>REM
O sono REM contribui para o repouso psicológico e o bem-estar emocional. Também pode auxiliar a memória. As pessoas que requerem uma maior quantidade de sono despendem mais tempo em sono REM.</td><td>Estágio dos sonhos:
Na sua primeira ocorrência na noite, dura só uns poucos minutos, mas aumenta de duração à medida que o sono continua. Este estágio é caracterizado por uma dramática redução no tônus muscular e por paralisia muscular. Outras características são: respiração irregular, aumento da FC e rápidos movimentos dos olhos. Os músculos das vias aéreas superiores relaxam, o consumo de oxigênio cerebral aumenta e os mecanismos reguladores da temperatura corporal ficam suspensos. Nos homens, ocorre ereção peniana. Neste estágio, as pessoas experimentam sonhos vívidos e ativos, com símbolos complexos. O sono REM compreende cerca de 20% do sono do adulto.</td><td>Estão presentes neste estágio componentes tônicos e fásicos. Esta distinção é feita apenas para fins de pesquisa específica.
1. REM Tônico é caracterizado por quase paralisia e aumento do fluxo sangüíneo cerebral.
2. REM Fásico é caracterizado pela respiração irregular, FC variável e movimentos rápidos dos olhos e abalos musculares.</td></tr>
</table>

*FC = Freqüência cardíaca

**FR = Freqüência respiratória

ARQUITETURA NORMAL DO SONO

Uma vez que o sono e a vigília são influenciados por diferentes estímulos de neurotransmissores no cérebro, alimentos e medicamentos que alteram o equilíbrio desses estímulos são capazes de afetar nosso nível de alerta ou sonolência ou a qualidade do nosso sono. Bebidas cafeinadas, certas drogas, medicamentos anorexígenos e descongestionantes nasais estimulam algumas partes do cérebro e causam insônia.

Muitos antidepressivos suprimem o sono REM. Grandes fumantes (os que fumam mais de 25 cigarros por dia) geralmente têm alteração na arquitetura do sono, com redução do sono profundo e do sono REM. Eles também tendem a acordar 3 a 4 horas depois de dormirem devido à abstinência de nicotina. Muitas pessoas que sofrem de insônia tentam resolver o problema com álcool. Se por um lado o álcool os ajuda a atingir mais rapidamente os estágios 1 e 2; por outro, rouba-lhes o sono REM e os estágios 3 e 4, que são os estágios mais restauradores. Portanto, o álcool tende a manter o indivíduo nos estágios superficiais de sono, nos quais podem ser acordados facilmente.

Durante o sono REM, ocorre redução da capacidade de regulação da temperatura corporal. Por essa razão, temperaturas ambientais altas ou baixas podem interromper este estágio do sono. Se o sono REM é interrompido numa noite, nossos corpos não seguem a progressão cíclica do sono normal na próxima vez que adormecermos.

SONO RESTAURADOR E PRIVAÇÃO DE SONO: DE QUANTAS HORAS DE SONO NECESSITAMOS?

A quantidade de sono de que uma pessoa necessita depende de vários fatores, incluindo a idade. Lactentes geralmente requerem cerca de 16 horas por dia, enquanto adolescentes necessitam de nove horas em média. Para a maioria dos adultos, 7 a 8 horas por noite parece ser a melhor quantidade de sono, embora haja pessoas que necessitam de apenas cinco horas e outras que precisam de dez horas de sono por dia. Mulheres nos primeiros três meses da gravidez necessitam freqüentemente de várias horas adicionais de sono. A quantidade de sono de que uma pessoa necessita aumenta se ela estiver privada de sono em dias anteriores. Dormir muito pouco cria um 'débito de sono' que necessita ser quitado para manutenção do bom funcionamento do organismo; caso contrário, ele irá inevitavelmente cobrar este débito. Parece ser impossível nos adaptarmos a dormir menos do que necessitamos. Embora possamos nos acostumar a um esquema com privação de sono, isto não acontece sem comprometimento do nosso julgamento, do tempo de reação e de outras funções que requerem perfeito estado de alerta.

As pessoas tendem a ter sono mais leve e por períodos mais curtos à medida que envelhecem, embora geralmente necessitem da mesma quantidade de sono de que precisaram quando eram adultos jovens. Cerca da metade de todas as pessoas acima de 65 anos têm problemas freqüentes com o sono, como insônia. Os estágios de sono profundo (3 e 4) em muitos idosos freqüentemente se tornam mais curtos ou ausentes. Estas alterações podem fazer parte da própria velhice ou resultar de problemas médicos comuns no idoso e/ou de medicações usadas no tratamento desses problemas.

Se um indivíduo se sente sonolento durante o dia, mesmo durante atividades maçantes, muito provavelmente ele não dormiu o suficiente durante a noite. Se ele rotineiramente adormece dentro de cinco minutos depois de deitar-se, provavelmente

tem grave privação de sono e, possivelmente, um distúrbio do sono. Microcochilos ou episódios muito breves de sono, em situações que normalmente requerem o estado de alerta, são outra marca de privação de sono. Em muitos casos, os indivíduos, nessa situação, não têm consciência da ocorrência desses microcochilos.

Muitos estudos têm demonstrado que a privação de sono é perigosa. Pessoas privadas de sono, quando testadas em simulador de direção de veículos ou quando avaliadas sobre o seu desempenho em uma manobra de coordenação mão-olho, tiveram uma *performance* igual ou pior do que aquelas sob ação de tóxicos. Vários acidentes com graves conseqüências têm sido imputados à privação de sono, que também exacerba os efeitos do álcool no organismo. Assim, uma pessoa fatigada e que bebe terá o seu desempenho mais comprometido do que alguém bem descansado. A fadiga ao volante é responsável por 100.000 acidentes com veículos motorizados e 1.500 mortes a cada ano, segundo a *National Highway Traffic Safety Administration*, nos EUA. Muitos motoristas, sentindo-se sonolentos, consomem produtos à base de cafeína e outros estimulantes numa tentativa de vencer o sono. No entanto, esses agentes não são capazes de superar os efeitos da severa privação do sono.

FUNÇÃO DO SONO

Embora estejamos ainda tentando responder com exatidão à razão pela qual uma pessoa necessita dormir, estudos com animais mostraram que o sono é necessário para a sobrevivência. Por exemplo, enquanto ratos normalmente vivem por dois ou três anos, os privados de sono REM somente sobrevivem cerca de cinco semanas em média, e ratos privados de todos os estágios do sono vivem apenas três semanas. Ratos privados de sono também desenvolvem anormalmente baixas temperaturas corporais e ulcerações nas caudas e patas, possivelmente devidas ao comprometimento do sistema imunológico. Alguns estudos sugerem que a privação de sono afeta negativamente o sistema imunológico.

O sono parece necessário para que nosso sistema nervoso funcione normalmente. O sono muito curto deixa-nos no dia seguinte sonolentos e incapazes de nos concentrarmos. Também nos leva a falhas de memória e de desempenho físico e reduz nossa habilidade de realizar cálculos matemáticos. Se a privação de sono continua, podem-se desenvolver alucinações e alterações do humor. Alguns pesquisadores acreditam que o sono dá aos neurônios usados durante a vigília a chance de se desligarem e de serem reparados. Sem sono, os neurônios podem sofrer depleção de energia ou então ser poluídos por subprodutos da atividade celular normal que os levam a funcionar imperfeitamente. O sono também dá ao cérebro a chance de exercitar importantes conexões neuronais que, de outro modo, poderiam se deteriorar por falta de atividade.

O estágio delta coincide com a liberação do hormônio do crescimento em crianças e adultos jovens. Muitas células do corpo também apresentam aumento da produção de proteínas e redução do seu catabolismo durante o sono profundo. Isto pode

estar relacionado aos processos de reparo de danos celulares. A atividade em partes do cérebro que controlam as emoções, processos de tomada de decisão e interações sociais está drasticamente reduzida durante o estágio delta, sugerindo que este estágio do sono possa ajudar o indivíduo a manter o funcionamento emocional e social ótimo durante a vigília. Um estudo em ratos mostrou que certos padrões de neurotransmissão que, nesses animais são gerados durante o dia, repetiram-se durante o sono profundo. Esta repetição padronizada pode ajudar a codificar memórias e melhorar o aprendizado.

SONHO E SONO REM

Normalmente, despendemos mais de duas horas por noite sonhando. Ainda não sabemos muito por que e como sonhamos. Sigmund Freud acreditava que os sonhos fossem uma 'válvula de segurança' para desejos inconscientes. Somente depois de 1953, quando pesquisadores descobriram o REM em crianças dormindo, é que se começou a estudar cuidadosamente o sono e o sonho. Logo, demonstrou-se que sonhos ocorrem quase sempre durante o sono REM. A maioria dos mamíferos e aves apresenta evidências de sono REM, o que, por outro lado, não foi demonstrado em répteis e outros animais de sangue frio.

O sono REM começa com estímulos originados na ponte e que se direcionam ao tálamo, que os transfere para o córtex cerebral. A ponte também envia sinais que desligam neurônios medulares, causando paralisia temporária dos músculos dos membros. Se algo interfere nesta paralisia, o indivíduo começará a dramatizar seus sonhos – um raro e perigoso problema chamado de distúrbio do comportamento do sono REM. O sono REM estimula as regiões cerebrais relacionadas com o aprendizado. Isto pode ser importante para o desenvolvimento cerebral normal durante a infância, o que poderia explicar por que lactentes passam muito mais tempo em sono REM do que os adultos. Como o sono profundo, o sono REM está associado a um aumento na produção de proteínas. Um estudo verificou que o sono REM afeta o aprendizado de certas habilidades mentais. Pessoas privadas do sono REM não conseguem lembrar-se, após o sono, de tarefas que lhes foram ensinadas antes de dormir.

Alguns pesquisadores acreditam que os sonhos sejam tentativas do córtex de encontrar significado em estímulos aleatórios recebidos durante o sono REM. É possível que o córtex tente 'interpretar' estímulos aleatórios oriundos da ponte durante o sono REM e crie uma 'história' oriunda da atividade cerebral fragmentada.

SONO E RITMOS CIRCADIANOS

Os ritmos circadianos são alterações regulares com características mentais e físicas que ocorrem no curso de um dia (do latim *circa* + *diem*, 'em torno do dia'). Muitos ritmos circadianos são controlados pelo 'relógio' biológico do corpo. Este 'relógio' está localizado no núcleo supraquiasmático, no hipotálamo, justamente

acima do quiasma óptico. A luz captada por fotorreceptores na retina gera estímulos que, através do nervo óptico, chegam ao núcleo supraquiasmático. Os estímulos, a partir daí, atingem várias regiões cerebrais, inclusive a glândula pineal, que responde aos estímulos induzidos pela luz interrompendo a produção do hormônio melatonina. Os níveis de melatonina no organismo normalmente aumentam após o anoitecer, na escuridão. Isto leva as pessoas a se sentirem sonolentas. O núcleo supraquiasmático também controla funções sincronizadas com o ciclo sono-vigília, incluindo temperatura corporal, secreção de hormônios, produção de urina e alteração na pressão arterial.

Experiências com pessoas privadas da luz e outros indícios externos do tempo mostraram que a maioria dos relógios biológicos funciona mais num ciclo de 25 horas do que de 24 horas. Porém, como a luz solar ou outros estímulos luminosos podem ajustar o núcleo supraquiasmático, os nossos ciclos biológicos normalmente tendem a seguir o ciclo de 24 horas do sol e não o nosso ciclo inato. Os ritmos circadianos podem ser afetados, em certo grau, por quase todos os tipos de sinalizadores externos de tempo, como o alarme do nosso despertador, o estardalhaço do caminhão de lixo e o horário das nossas refeições. A esses sincronizadores ou marcapassos externos, chamamos de *zeitgebers* (do alemão, 'aquele que impõe o tempo').

Quando viajantes passam rapidamente de um fuso horário para outro, ocorre uma ruptura dos seus ritmos circadianos, levando-os a sentir uma sensação desconfortável conhecida como *jet lag*, ou distúrbio de fuso horário. Por exemplo, quando viajamos da Califórnia ao Rio de Janeiro, 'perdemos' 5 a 6 horas de acordo com o nosso relógio corporal (porque há um 'adiantamento' no horário local). Iremos nos sentir cansados quando o alarme do relógio nos despertar às 8 horas da manhã seguinte porque, de acordo com o nosso relógio biológico, ainda são 5 horas da manhã. Em geral, levará alguns dias para que nossos ciclos biológicos se ajustem ao novo fuso horário.

Para reduzir os efeitos do *jet lag*, pode-se tentar manipular o relógio biológico através do uso da chamada terapia da luz. A pessoa é exposta a luzes especiais, muitas vezes mais brilhantes que as usadas comumente em casa, por várias horas, próximo à hora de levantar-se. Isto a ajuda a acertar os seus relógios biológicos e a se ajustar ao novo fuso horário.

Sintomas muito semelhantes ao *jet lag* são comuns em pessoas que trabalham à noite ou em regime de turnos. Devido aos horários de trabalho dessas pessoas estarem em desacordo com os poderosos sinalizadores que regulam o sono, como a luz solar, freqüentemente elas se tornam incontrolavelmente sonolentas durante o trabalho e podem ter insônia ou outros problemas quando tentam dormir. Indivíduos que trabalham em regime de turnos apresentam maior risco de doença cardíaca, distúrbios digestivos e problemas emocionais e psiquiátricos, que podem estar relacionados à dificuldade para dormir. O número e a gravidade dos acidentes de

trabalho tendem também a aumentar durante o turno da noite. Dentre os principais acidentes industriais atribuídos parcialmente a erros cometidos por trabalhadores em turno da noite fatigados, incluem-se o desastre ecológico causado pelo derramamento de óleo no petroleiro Exxon Valdez, no Alaska (EUA), em 24 de março de 1989, e os acidentes nas usinas nucleares de Three Mile Island (TMI 2) e Chernobyl, respectivamente na Pennsylvania (EUA), em 28 de março de 1979, e na Ucrânia, em 25 de abril 1986. Um estudo verificou que médicos residentes, trabalhando em plantões noturnos, têm duas vezes mais chance do que outros de interpretar erradamente exames hospitalares, o que poderia colocar em risco os seus pacientes. É possível reduzir a fadiga relacionada ao trabalho em turno através do uso de luzes fortes no local de trabalho, minimizando mudanças de turno, e da utilização de escalas para breves períodos de sono.

Muitas pessoas totalmente cegas apresentam problemas crônicos para dormir porque as suas retinas são incapazes de detectar luz. Estas pessoas apresentam uma espécie de *jet lag* permanente e insônia periódica porque os seus ritmos circadianos seguem mais o seu ciclo inato do que o de 24 horas.

SONO E DOENÇA

O sono e os distúrbios a ele relacionados desempenham um importante papel em grande número de enfermidades, podendo afetar quase todos os campos da Medicina. Como exemplos temos crises de asma e acidentes vasculares cerebrais (AVC), que tendem a ocorrem mais freqüentemente durante a noite (as primeiras) e de manhã cedo (os últimos), talvez por causa de alterações hormonais, variações da freqüência cardíaca e outros fatores associados ao sono. O sono também afeta de modo complexo alguns tipos de epilepsia; o sono REM parece ajudar a prevenir convulsões, enquanto o sono profundo pode facilitá-las. A privação de sono também pode desencadear convulsões em pessoas com alguns tipos de epilepsia.

Distúrbios do sono ocorrem em quase todos os pacientes com doenças psiquiátricas, inclusive aqueles com depressão e esquizofrenia. Indivíduos com depressão, por exemplo, freqüentemente acordam nas primeiras horas da manhã e encontram dificuldade em voltar a dormir. A quantidade e a qualidade do sono também influenciam significativamente os sintomas dos distúrbios mentais. A privação do sono é uma terapia efetiva em pacientes com certos tipos de depressão. Por outro lado, pode ser realmente a causa de depressão em alguns pacientes. A privação extrema de sono pode levar a um estado psicótico de paranóia e alucinações em pessoas até então saudáveis. O sono continuamente perturbado pode desencadear episódios de mania (agitação e hiperatividade) em indivíduos com transtorno bipolar.

Problemas com o sono são comuns em muitas outras doenças, incluindo doença de Alzheimer, AVC, câncer e traumatismo craniano. Esses problemas podem

surgir de alterações em regiões cerebrais e em neurotransmissores que controlam o sono ou podem ser produzidos por medicamentos usados no controle dos sintomas de outras desordens. Em pacientes hospitalizados, principalmente aqueles sob tratamento intensivo, os programas terapêuticos e as rotinas hospitalares podem perturbar o sono. Uma vez desenvolvidos, os problemas com o sono podem agravar a condição do paciente, causando também confusão, frustração ou depressão. Os pacientes incapazes de dormir também sentem mais dor, podendo requerer doses maiores de analgésicos. Um controle eficiente dos problemas com o sono em pacientes portadores de outros distúrbios pode melhorar a saúde e a qualidade de vida desses pacientes.

DISTÚRBIOS DO SONO

Nos EUA pelo menos 40 milhões de pessoas a cada ano sofrem de distúrbios crônicos do sono, e um adicional de 20 milhões, de problemas ocasionais. Esses distúrbios e as conseqüências da privação de sono interferem no trabalho, na condução de veículos, na operação de máquinas e em atividades pessoais. As desordens do sono também respondem por um gasto anual estimado de 16 bilhões de dólares relacionado com custos médicos. Além disso, os custos indiretos devido à perda de produtividade e outros fatores são provavelmente muito superiores. Foram descritos até o momento mais de 80 distúrbios do sono, muitos dos quais podem ser controlados efetivamente quando corretamente diagnosticados. Dentre os mais comuns, incluem-se: insônia, apnéia do sono, síndrome das pernas inquietas e narcolepsia.

O diagnóstico correto é o primeiro passo essencial no sucesso do tratamento de um distúrbio do sono. A polissonografia noturna (PSG), ou estudo do sono, é o método mais acurado e objetivo para avaliação do sono e estabelecimento de um diagnóstico. Trata-se de um exame não invasivo que registra vários parâmetros durante o sono através do monitoramento das atividades cardíaca e cerebral (EEG e ECG), dos movimentos oculares e musculares, do fluxo respiratório, do esforço respiratório (torácico e abdominal) e dos níveis de oxigênio no sangue (Sat. O_2). Existem exames adicionais que funcionam em conjunção com a PSG, como o teste de latências múltiplas para o sono (TMLS), o teste de manutenção da vigília (TMV) e o teste de titulação de CPAP nasal (*Continuous Positive Airway Pressure*) ou pressão positiva contínua na via aérea. Este último é específico para estabelecimento do tratamento de pacientes com síndrome de apnéia/hipopnéia obstrutiva do sono moderada e grave. Os exames diagnósticos são utilizados para avaliar pacientes que relatam sono anormal, muitas vezes com repercussões dramáticas durante o dia, como cansaço ao despertar, sonolência excessiva diurna e distúrbios da atenção e do humor.

DISTÚRBIOS DO SONO MAIS COMUMENTE OBSERVADOS NA CLÍNICA

Insônia

De acordo com os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, a insônia afeta mais de 70 milhões de americanos. Os custos diretos da insônia, incluindo as despesas globais com tratamento, estão estimados em aproximadamente 14 bilhões de dólares por ano. Os custos indiretos, como perdas de dias de trabalho, dano à propriedade por acidentes e gastos de provedores de assistência à saúde, são estimados em 28 bilhões de dólares.

Insônia é definida como uma experiência de sono inadequado ou de má qualidade, caracterizada por dificuldade de iniciar ou manter o sono ou por um despertar muito cedo pela manhã, com efeitos negativos sobre o desempenho do indivíduo no dia subseqüente.

Prevalência da insônia

A prevalência da insônia aumenta abruptamente durante a quinta década de vida. As pessoas com insônia freqüentemente se queixam de comprometimento da atenção, memória ou concentração, alteração do humor, sentimentos de depressão, irritação ou ansiedade e comprometimento do seu desempenho no trabalho, casa ou escola. Geralmente, elas têm mais queixas médicas, procuram mais freqüentemente ajuda médica e estão mais propensas a acidentes de trânsito do que as pessoas sem insônia.

Existe um enorme vazio entre a prevalência de insônia e o controle real de pessoas com a condição. Enquanto 20% a 30% dos adultos em todo o mundo têm insônia, em menos de 50% deles a condição é diagnosticada. Os pacientes são hesitantes em discutir a insônia com os seus médicos porque receiam que o seu problema seja visto como trivial ou indicativo de doença grave. Os médicos tendem a trivializar a insônia porque pouco do seu treinamento é devotado aos distúrbios do sono e porque freqüentemente não atentam para a possibilidade de que o aparecimento da insônia pode sinalizar uma condição grave ou um fator de risco estabelecido para doença psiquiátrica.

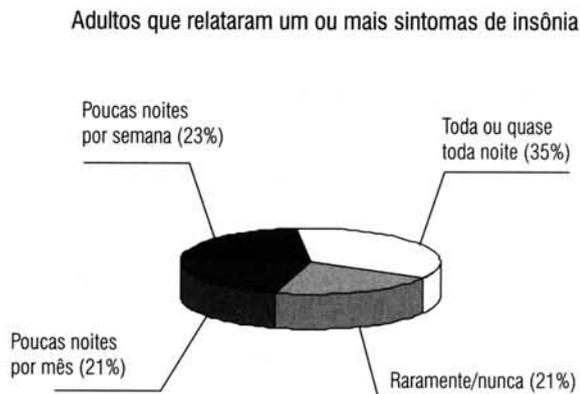
Por muito tempo acreditou-se que a insônia fosse um sintoma. Contudo, evidências recentes sugerem que ela não é simplesmente um sintoma de outra condição, mas sim uma desordem propriamente dita. Independentemente de ocorrer com outras doenças ou isoladamente, a insônia tende a ter um conjunto consistente de sintomas noturnos e diurnos. Além disso, o tratamento das condições associadas, sem atenção específica ao sono, pode não melhorar consistentemente a insônia. A insônia e as condições associadas podem seguir cursos diferentes e, em muitos casos, a insônia pode ser responsabilizada pela piora dessas condições.

Dados do estudo *2002 'Sleep in America' Poll* (NSF, 2002) mostram que 58% dos adultos nos EUA apresentam sintomas de insônia, algumas vezes por uma semana ou mais (Gráfico 1). Embora a insônia seja o distúrbio do sono mais comum

entre a metade dos idosos (48%), estes são menos prováveis de apresentar sintomas freqüentes do que os insones mais jovens (45% contra 62%). Os sintomas dos pacientes idosos são mais prováveis de serem associados a condições médicas, de acordo com este estudo realizado em adultos e idosos com idades entre 55 e 84 anos.

Gráfico 1 – Freqüência dos episódios em pacientes adultos, com idades entre 55 e 84 anos, com queixas de insônia, segundo o *2002 'Sleep in America Poll'*

Adultos que relataram um ou mais sintomas de insônia

Poucas noites por semana (23%)
Toda ou quase toda noite (35%)
Poucas noites por mês (21%)
Raramente/nunca (21%)

Tipos de insônia

Quanto ao tempo de evolução, a insônia é classificada em aguda e crônica. A insônia aguda ou de curta duração, que freqüentemente é devida a uma situação temporária, como o estresse, o *jet lag*, a mudança ou perda de emprego ou de um relacionamento, pode durar até um mês, quando o paciente responde bem ao tratamento. É importante considerar a causa subjacente. Pode ser útil o uso de medicações efetivas e seguras.

A insônia crônica, ou de longa duração, persiste por um mês ou mais e pode ser secundária a causas clínicas, físicas ou psíquicas, a outros distúrbios do sono ou a medicações e outras substâncias. É essencial a obtenção de um diagnóstico clínico. Além do uso de medicamentos, a educação comportamental e outras técnicas, bem como a adoção de boas práticas de sono, podem melhorar o sono.

Além disso, a insônia crônica pode ser 'primária', o que significa que não é causada por outros distúrbios do sono, doença clínica, psiquiátrica, medicações ou drogas. A insônia primária pode ser causada por fatores como aumento da temperatura corporal, da taxa metabólica ou do metabolismo cerebral, podendo também contribuir para ela as outras formas de insônia e os maus hábitos de sono.

Tratamentos disponíveis para insônia

Felizmente, existem várias opções terapêuticas disponíveis, que variam da terapia comportamental à terapia medicamentosa.

A terapia comportamental é conduzida tipicamente por um psicólogo, psiquiatra ou outro profissional de saúde, ou um assistente com treinamento específico. São necessárias várias consultas ao terapeuta para o aprendizado e implementação de técnicas das terapias comportamentais específicas. Algumas das mais comuns incluem:

- Controle de estímulo, que treina a pessoa a usar seu quarto apenas para dormir e fazer sexo. As pessoas com insônia são encorajadas a ir para outro cômodo da casa e ocupar-se com alguma atividade relaxante até ficarem sonolentas e, só então, retornar ao quarto para finalmente dormir.
- Terapia cognitiva, pela qual o paciente é ajudado a enfrentar situações e crenças que possam estar contribuindo para o sono de má qualidade.
- Treinamento de relaxamento, que geralmente envolve redução da tensão e técnicas de relaxamento muscular.

O tratamento deve ser individualizado e baseado na natureza e gravidade dos sintomas. Os tratamentos não-farmacológicos são efetivos e têm mínimos efeitos colaterais em comparação com os tratamentos medicamentosos. Os casos leves de insônia freqüentemente podem ser prevenidos ou curados com a adoção de 'bons hábitos de sono'. No caso de uso de um hipnótico, deve-se dar preferência aos novos medicamentos com meias-vidas curtas e poucos efeitos colaterais, como o zolpidem e o zaleplom, ambos aprovados para uso por curto prazo em pacientes com insônia.

Apnéia do Sono

A apnéia do sono é um distúrbio caracterizado pela interrupção da respiração durante o sono. Ocorre geralmente em associação com alterações primárias anatômicas das vias aéreas superiores, obesidade, perda do tônus muscular e envelhecimento. Estas alterações permitem que as vias aéreas colapsem durante a respiração, quando os músculos relaxam durante o sono. Neste caso, a apnéia é chamada de apnéia obstrutiva do sono (AOS). O distúrbio é usualmente associado ao ronco alto, embora nem todo mundo que ronca tenha apnéia. O ronco não associado à apnéia é chamado ronco primário. A apnéia, muito mais raramente, pode também ocorrer sem esforço respiratório, por descontrole do Sistema Nervoso Central (SNC) da respiração durante o sono, sendo chamada de apnéia central.

Uma outra irregularidade respiratória associada à apnéia obstrutiva do sono é a hipopnéia durante o sono. Esta é caracterizada por uma redução do fluxo aéreo igual ou maior do que 50% durante um período igual ou maior do que 10 segundos. Durante um episódio de apnéia ou hipopnéia obstrutiva do sono, o esforço da pessoa para inalar ar cria uma sucção que colapsa a via aérea. Isto bloqueia o fluxo de ar por 10 segundos ou mais, enquanto a pessoa, dormindo, se esforça para respirar. Quando a saturação de oxigênio cai, a pessoa desperta ou, melhor dizendo, micro-

desperta (por uns poucos segundos apenas, sem que tome conhecimento do evento), por estímulo central, para que os músculos das vias aéreas superiores se contraiam, revertendo a obstrução e permitindo a entrada de ar nos pulmões. A pessoa pode inspirar ruidosamente ou arfar e, então, voltar a roncar. O ciclo pode se repetir centenas de vezes por noite. Os freqüentes despertares que os pacientes com apnéia obstrutiva do sono têm são responsáveis pela má qualidade do sono, tornando-os continuamente sonolentos e acarretando alterações da personalidade, como irritabilidade e depressão. A apnéia do sono é responsável pela privação da oferta adequada de oxigênio ao organismo, o que pode levar a cefaléia matinal, diminuição da libido e ao declínio do funcionamento mental. Também está associada ao aumento da pressão arterial, arritmias cardíacas e aumento do risco de infarto agudo do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais.

Os pacientes com apnéia do sono grave não tratada têm uma probabilidade duas a três vezes maior de sofrer acidentes automobilísticos do que a população em geral. Em alguns indivíduos de alto risco, a apnéia do sono pode mesmo levar à morte por insuficiência respiratória durante o sono. Estima-se que, nos EUA, cerca de 18 milhões de indivíduos sofram de apnéia do sono. Contudo, apenas uma minoria destes têm o distúrbio devidamente diagnosticado.

Os pacientes com o perfil típico de apnéia/hipopnéia obstrutiva do sono, com ronco alto, obesidade e sonolência excessiva diurna, devem ser encaminhados para um centro especializado onde possam ser submetidos à polissonografia noturna. O diagnóstico polissonográfico é feito com base no índice de apnéia/hipopnéia (IAH), ou seja, no número desses eventos respiratórios por hora. Em adultos, considera-se normal um IAH inferior a cinco eventos por hora. Um IAH de 5 a 15/horas corresponde a uma síndrome de apnéia/hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS) leve; de 16 a 30/hora, moderada; e, acima de 30/hora, grave. O tratamento irá depender da sua gravidade.

A SAHOS leve freqüentemente pode ser tratada com perda de peso, tratamento efetivo de eventuais doenças obstrutivas das vias aéreas e adoção de medidas que previnam que o paciente durma em decúbito dorsal. Pacientes com SAHOS de maior gravidade podem necessitar do uso de aparelhos ou cirurgia para corrigir a obstrução. Aqueles com apnéia moderada e severa são atualmente melhor controlados com o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) proporcionada por um dispositivo especial gerador de fluxo, com pressão fixa ou variável, previamente calibrada, de acordo com a necessidade do paciente. Os pacientes com apnéia do sono não devem tomar medicamentos com efeito hipnótico, pois estes podem agravar a sua condição, impedindo-os que despertem para respirar.

A síndrome da apnéia/hipopnéia obstrutiva do sono será tratada com maior detalhe em capítulo específico deste livro.

Síndrome das Pernas Inquietas

A síndrome das pernas inquietas (SPI), caracterizada por sensações de fervilhamento, picada ou formigamento nas pernas e pés, principalmente em momentos de repouso e que obriga o paciente a movê-los para alívio do desconforto, está emergindo como um dos distúrbios do sono mais comuns, especialmente entre as pessoas mais idosas. Este distúrbio, que afeta 8% da população, segundo dados norte-americanos, leva à constante movimentação das pernas durante o dia e insônia à noite. Apesar da SPI grave ser mais comum em pessoas idosas, os sintomas podem se desenvolver em qualquer idade.

Muitos pacientes com SPI também apresentam distúrbio de movimentos periódicos de membros (DMPM), especialmente de pernas, durante o sono. Esses movimentos ocorrem a cada 20 a 40 segundos e causam repetidos despertares e sono severamente fragmentado. A SPI e o DMPM são uma causa muito comum de insônia em pacientes com mais de 60 anos de idade.

A SPI e o DMPM estão associados a muitas doenças, como:

- Insuficiência renal crônica;
- Mielopatias;
- Neuropatias periféricas;
- Amiloidose;
- *Diabetes mellitus*;
- Anemia e deficiências relacionadas à hemoglobina;
- Deficiência de ferro;
- Deficiência de vitamina B12;
- Uremia;
- Doença pulmonar crônica;
- Leucemia;
- Artrite reumatóide;
- Fibromialgia;
- Síndrome do homem rígido (síndrome da rigidez);
- Síndrome de Isaac (neuromiotonia);
- Coréia de Huntington;
- Esclerose lateral amiotrófica.

A SPI e o DMPM podem ser aliviados com drogas que atuam em receptores dopaminérgicos, sugerindo que anormalidades relacionadas à dopamina sejam responsáveis pelos sintomas. O tratamento adequado desses distúrbios depende de um melhor conhecimento sobre o seu desenvolvimento.

Narcolepsia

A narcolepsia é uma síndrome de origem neurológica caracterizada por excessiva sonolência diurna. Está associada a manifestações anormais do sono REM, como cataplexia, alucinações hipnagógicas e paralisia do sono.

A narcolepsia pode começar em qualquer idade e continuar por toda a vida. Freqüentemente, torna-se notável durante a adolescência ou início da segunda década de vida, mas pode aparecer mais tarde. A predisposição ao distúrbio parece ser hereditária. Estudos quanto a esse aspecto são feitos através de tipagem do *Human Leukocyte Antigen* (HLA). Acredita-se que afete aproximadamente uma em cada 1000 pessoas de ambos os sexos e todas as raças. Não é um distúrbio degenerativo, e o portador pode, desde que efetivamente controlado, ter uma expectativa de vida normal.

Na narcolepsia existem quatro sintomas primários:

- A 'sonolência excessiva diurna' (SED) inclui ataques de sono durante o dia, que podem ocorrer com ou sem qualquer aviso, na maioria dos pacientes; persistente sonolência, que pode se prolongar por longos períodos; e 'microcochilos' ou momentos efêmeros de invasão do sono no estado de vigília.
- A 'cataplexia' é outro sintoma marcante da narcolepsia. É uma perda súbita do controle muscular voluntário, geralmente desencadeado por emoções, como riso, surpresa, medo ou raiva. Ocorre mais freqüentemente durante períodos de estresse ou fadiga. O ataque cataplético pode envolver apenas um ligeiro sentimento de fraqueza (com depressão da musculatura facial, queda da cabeça, dobramento do joelho, perda da força nos braços e fala distorcida e incompreensível) ou pode resultar em colapso imediato e total do corpo durante o qual a pessoa pode parecer inconsciente, mas permanece acordada e alerta. Esses ataques podem durar de alguns segundos até 30 minutos.
- 'Alucinações hipnagógicas' com sonhos vívidos, realísticos e muitas vezes assustadores.
- 'Paralisia do sono' ou 'temporária incapacidade de se mover'.

Estes dois últimos sintomas podem ocorrer durante o processo de adormecer ou despertar, quando o indivíduo está parcialmente dormindo e parcialmente acordado.

Os sintomas secundários ou auxiliares podem aparecer. São eles:

- 'Comportamento automático', caracterizado pelo desempenho de uma tarefa de rotina sem a consciência de a estar realizando, ou, mais freqüentemente, sem lembrança de tê-la realizado.
- 'Sono noturno fragmentado', envolvendo múltiplos despertares.

Outros sintomas podem ser uma conseqüência dos sintomas primários, aparecer como efeitos colaterais de medicação ou resultar do contínuo esforço do paciente

para enfrentar o problema. Sentimentos de intensa fadiga e de contínua falta de energia são geralmente relatados, sendo também comum a presença de depressão. A capacidade de se concentrar ou de memorizar pode estar comprometida. Podem ocorrer problemas visuais (de focalização), abusos alimentares e fraqueza nos membros.

A narcolepsia é diagnosticada em laboratório do sono pelo teste de múltiplas latências ao sono (TMLS). Este teste consiste de cinco cochilos diurnos, polissonograficamente monitorados, de 20 minutos de duração a cada duas horas. Os pacientes com narcolepsia apresentam uma média de latência ao sono inferior a oito minutos e dois ou mais períodos de sono REM no início do sono (Premis). Um tempo de latência média ao sono menor do que 10 minutos é indicativo de sonolência excessiva. Os Premis indicam anormalidade do sono REM, aparentemente a base funcional da narcolepsia. O diagnóstico do distúrbio deve ser feito após exame de polissonografia noturna, o que permitirá a exclusão de sonolência excessiva devido à privação de sono.

Tratamento da narcolepsia

O objetivo do tratamento é tornar o paciente mais alerta durante o dia e diminuir a ocorrência de cataplexia, usando o mínimo de medicação. A sonolência diurna excessiva e a cataplexia são tratadas separadamente. Tradicionalmente, estimulantes do SNC, como o cloridato de metilfenidato, têm sido usados para combater a SED. Em 1999, o modafenil, ainda não disponível no Brasil, foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) como a primeira droga não-anfetamina para tratamento da SED. Antidepressivos tricíclicos e inibidores de recaptação de serotonina têm sido usados para tratamento da cataplexia e sintomas relacionados ao sono REM. Uma nova droga, o gama-hidroxibutirato, que está sendo usada em estudos do FDA, mostrou-se segura e eficaz no controle desses sintomas.

Além do tratamento medicamentoso, dois a três cochilos durante o dia ajudam a controlar a sonolência e a manter o paciente alerta. Uma dieta adequada e a prática regular de exercícios físicos também trazem benefícios. É importante uma contínua relação médico-paciente. Igualmente importante é a educação do paciente, seus familiares, amigos, professores e colegas de trabalho acerca da doença.

O FUTURO

As pesquisas na área do sono vêm continuamente se expandindo e atraindo a atenção de várias áreas da ciência médica. Sabemos agora que o sono é um estado ativo e dinâmico e que influencia enormemente a nossa *performance* quando acordados. Sabemos também que é fundamental entendermos o sono para compreendermos totalmente o nosso cérebro e a nós mesmos. Técnicas inovadoras de imagem cerebral podem nos ajudar a entender como diferentes regiões do cérebro funcionam durante o sono e como diferentes atividades e desordens nos afetam. Compreendendo os fatores que afetam o sono em indivíduos saudáveis e doentes poderemos

também desenvolver novas terapias e meios de combater o *jet lag*, os problemas associados a trabalho em turnos e a narcolepsia. Podemos esperar, para breve, esses e muitos outros benefícios da pesquisa que nos permitirá entender realmente o impacto do sono em nossas vidas.

BIBLIOGRAFIA

DEMENT, W. C. The study of human sleep: a historical perspective. *Thorax*, 53(Supl. 3): S2-S7, 1998.

ESTIVILL, E. et al. Consensus on drug treatment, definition and diagnosis for insomnia. *Clin. Drug Invest.*, 23(6): 361-385, 2003.

KRIEGER, M. H.; ROTH, T. & DEMENT, W. C. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3.ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000.

MORIN, C. M. et al. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. *Sleep*, 22(8): 1-23, 1999.

NSF. National Sleep Foundation. 2002 'Sleep in America' Poll'. Disponível em: <www.npi.ucla.edu/sleepresearch/sciam.ht>.

RINGDAHL, E. M.; PEREIRA, S. L. & DELZELL, J. E. Treatment of primary insomnia. *J. Am. Board. Fam. Pract.*, 17(3): 212-219, 2004.

SPIEGEL, K., LEPROULT, R. & VAN CAUTER, E. Impact of sleep debt on physiological rhythms. *Revue Neurologique*, 159(Supl. 11): S11-S20, 2003.

ZISAPEL, N. Insomnia: principles and management. *BMJ*, 328: 55, 2004.

CRONOFARMACOLOGIA

8

Roberto Soares de Moura
Agnaldo José Lopes

INTRODUÇÃO

Os ritmos biológicos nos seres vivos são o resultado direto de fenômenos periódicos e recorrentes que influenciam todas as funções do organismo, sejam elas fisiológicas, bioquímicas ou psíquicas. Da investigação de padrões regulares da ritmicidade biológica e da interação desta com a ritmicidade ambiental surgiu um novo ramo da ciência, a Cronobiologia. Desta podem derivar várias aplicações médicas, como a Cronofarmacologia, que não só lida com fármacos que podem alterar a estrutura temporal endógena, como também com a melhoria da resposta de fármacos convencionais, ao serem administrados nos horários mais convenientes.

Do mesmo modo que as funções fisiológicas sofrem influências das variações cronológicas, é de se esperar que os efeitos dos medicamentos, os quais decorrem de alterações das funções normais e/ou patológicas, também possam ser modulados pelos ritmos circadianos (*circa*, 'em torno de' e *diem*, 'dia'). Paralelamente, é importante levar em consideração que, dependendo de certas condições, alguns medicamentos podem modificar os ritmos biológicos normais e assim alterar a homeostasia, gerando ou agravando doenças. Dessa forma, ao aplicarmos um medicamento em um paciente, devemos ter em mente que seu efeito pode variar de acordo com o momento, dentro do ciclo circadiano, em que este alcança o órgão para o qual tem afinidade. Em uma primeira aproximação, o efeito de determinado medicamento pode ser mais eficiente se aplicado no momento em que a disfunção se faz mais intensa. Dessa forma, é importante conhecer não só a variação rítmica dos efeitos dos medicamentos, mas também a das doenças.

Apesar do conceito de que as funções biológicas podem obedecer a um ritmo temporal bem definido e ser um fato já descrito por Androsthencs na época de Alexandre Magno, só recentemente a importância da Cronofarmacologia tem chamado a atenção dos clínicos. Assim, diversos estudos demonstram que as respostas farmacológicas podem variar significativamente em função dos ritmos biológicos que governam o funcionamento dos diversos sistemas orgânicos. Nos Estados Unidos da América já existe quase uma centena de medicamentos que têm orientações cronofarmacológicas na bula, permitindo o ajuste das doses para que tenha efeito mais eficaz numa determinada hora e menos efeitos adversos em outra. Em breve, será possível que medicamentos com referências cronobiológicas tenham muito mais competitividade no mercado. O Quadro 1 mostra alguns medicamentos que devem ser administrados sob orientações cronofarmacológicas.

Quadro 1 – Medicamentos que devem ser administrados sob orientações cronofarmacológicas

- Melatonina
- Teofilina
- Beta-agonistas
- Corticosteróides
- Inibidores da cininase II
- Beta-bloqueadores
- Inibidores dos canais de cálcio
- Inibidores da síntese da HMGCoA redutase
- Carraginina
- Fenilbutazona
- Indometacina
- Antagonistas dos receptores H_2 da histamina
- Inibidores da bomba de prótons
- Insulina
- Quimioterápicos

No presente artigo, vamos apontar alguns aspectos que possam ser úteis ao se escolher e prescrever medicamentos no tratamento de doenças que apresentam um reconhecido ritmo oscilatório na sua patogênese.

INSÔNIA

Dados experimentais e observações clínicas confirmam que a melatonina, hormônio essencialmente liberado pela glândula pineal, exerce significativo papel na modulação do ciclo sono-vigília. Mesmo sabendo que animais, dos quais se retira

cirurgicamente a pineal, continuam apresentando adequado ciclo sono-vigília, sabemos que a melatonina tem papel importantíssimo como facilitador deste ciclo. Em condições normais, os níveis plasmáticos de melatonina estão elevados durante o sono e baixos durante o período de vigília. Assim, o ritmo endógeno da melatonina corre paralelo com o ciclo circadiano sono-vigília.

A supressão da secreção de melatonina com antagonistas adrenérgicos não afeta notavelmente o sono. Entretanto, a sonolência, ou propensão a dormir, exibe ritmo circadiano positivamente correlacionado com a concentração de melatonina no plasma e negativamente correlacionado com medidas de atividade. Ao contrário de drogas hipnóticas – que induzem sono por depressão universal do sistema nervoso central, tais como barbitúricos e benzodiazepínicos –, a melatonina afeta a propensão ao sono, mas não o induz diretamente.

Tudo nos leva a acreditar que a melatonina seja um facilitador endógeno indireto do sono. Dessa maneira, seria adequada para corrigir certos distúrbios do sono como, por exemplo, induzir o sono quando os mecanismos fisiológicos são insuficientes, inibir as tendências para vigília oriundas dos marcapassos circadianos e induzir fases circadianas para ciclo sono-vigília perante uma nova situação temporal. Outros dados indicam que a melatonina pode ter efeitos clínicos benéficos no tratamento da insônia provocada por estados de desordem temporal interna (como viagens transmeridianas), primariamente devido à sua ação sincronizadora. Segundo Cajochen, Kräuchi e Wirz-Justice (2003), a melatonina exógena pode ser considerada como um soporífero, um crono-hipnótico e/ou um cronobiótico.

ASMA

Considerando que os parâmetros respiratórios, como volume-minuto, pico de fluxo expiratório (PFE), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e outros, variam ao longo do dia, sendo altos por volta das 16h e baixos às 4h, é fácil depreender que os sintomas das doenças respiratórias devem seguir uma seqüência circadiana. Entre as doenças que têm seus sintomas modulados por um ritmo circadiano, a asma, sem dúvida alguma, é a mais estudada.

A maior ocorrência de asma durante a noite, a chamada asma noturna, já foi considerada há mais de 300 anos, quando John Floyer afirmou: *"I have observed the fit always to happen after sleep in night"*. Os mecanismos que modulam a asma noturna ainda não estão totalmente esclarecidos, mas inúmeros trabalhos científicos demonstram que, na asma noturna, ocorre: menor tônus simpático e maior tônus parassimpático para a árvore brônquica, redução da afinidade dos receptores adrenérgicos, aumento dos mecanismos pró-inflamatórios, aumento da liberação de fatores que induzem broncoconstrição, aumento da hiperreatividade brônquica, elevação da concentração de óxido nítrico no ar alveolar, aumento dos leucotrienos no lavado brônquico, aumento da quantidade de eosinófilos na estrutura brônquica, aumento plasmático da proteína catiônica eosinofílica (ECP) e da proteína X eosino-

fílica (EPX), diminuição dos níveis plasmáticos de melatonina, redução da afinidade dos receptores de corticóides e, principalmente, redução da liberação de corticóides pela suprarrenal.

A observação de que a asma incide mais freqüentemente durante a noite e, ainda, de que 53% das mortes por asma ocorrem neste período, leva-nos a admitir que o tratamento farmacológico desta doença deva ser estabelecido em termos circadianos e de aspectos cronofarmacocinéticos de medicamentos empregados na sua terapêutica. Neste particular, a teofilina foi uma das primeiras substâncias estudadas. Neuenkirchen e colaboradores (1985) demonstraram que a C_{max} (concentração plasmática máxima) é menor enquanto o t_{max} (tempo para se alcançar a concentração plasmática máxima) é maior nos pacientes asmáticos que receberam este composto no início da noite do que pela manhã. Além da teofilina, medicamentos antiasmáticos que atuam estimulando os receptores adrenérgicos do tipo $beta_2$ também obedecem a um ritmo circadiano. Dados farmacocinéticos mostram que, para duas doses de 7,5mg de terbutalina aplicadas às 7h30min e 19h30min, a C_{max} pela manhã é significativamente maior que a C_{max} noturna. Do mesmo modo, o tempo para se alcançar a C_{max} é muito menor quando a terbutalina é aplicada pela manhã do que no início da noite. Dessa forma, recomenda-se que a dose de teofilina ou de $beta_2$-agonista deva ser aumentada à noite para se contornar a disfunção farmacocinética e ampliar a resposta farmacodinâmica broncodilatadora, ou, o que é mais adequado ainda, devemos dar preferência para aqueles produtos que liberam o princípio ativo principalmente à noite. Os antagonistas colinérgicos também seguem, à semelhança da teofilina e dos $beta_2$ agonistas, o mesmo parâmetro circadiano.

Inúmeros trabalhos experimentais demonstram que a melatonina, substância importante na modulação do ritmo circadiano, pode ter uma significativa participação na fisiopatologia da asma noturna, na medida em que exerce uma ação imunomoduladora. A forma como a melatonina modula a reação inflamatória é ainda controversa, pois pode exercer um efeito pró ou antiinflamatório. Receptores para a melatonina foram encontrados nos linfócitos T e nos monócitos, onde este hormônio aumenta a liberação de TNF-α, IL-2, IL-6 e IL-12 pelos monócitos e linfócitos. O papel modulador da melatonina na asma noturna é sugerido pelo fato de terem sido encontrados receptores deste hormônio em pulmões de animais de experimentação e de a injeção venosa de melatonina causar broncodilatação em cães anestesiados.

DOENÇAS DO APARELHO CARDIOVASCULAR

Como era de se esperar, as doenças cardiovasculares, responsáveis pela maior morbidade e mortalidade entre nossos doentes, são intensamente moduladas pelos ritmos biológicos. Hoje é sabido que infarto do miocárdio, morte súbita, ataques coronarianos transientes, acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico, edema agudo de pulmão, arritmias cardíacas, embolia pulmonar e ruptura de aneu-

rismas aórticos não ocorrem randomicamente, mas seguem uma periodicidade cronobiológica, incidindo principalmente entre o acordar (± 6h) e o meio dia. Em uma primeira aproximação, estes eventos cardiovasculares decorrem principalmente de ativação do sistema adrenérgico, liberação de corticóides, aumento da pressão arterial e da freqüência cardíaca, da resistência vascular periférica, da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da agregação plaquetária, dos níveis de fibrinogênio, dos fatores de coagulação (hipercoagulabilidade sanguínea), do hematócrito e da viscosidade sangüínea.

Vários estudos demonstram que a pressão arterial dos pacientes hipertensos varia ao longo das 24 horas, ocorrendo uma redução dos níveis tensionais durante a noite e uma elevação significativa pela manhã (cerca de 20 a 25mmHg e 10 a 15mmHg para pressão sistólica e pressão diastólica, respectivamente), após o acordar. Ao longo da tarde e início da noite, os valores tensionais tendem a decrescer, alcançando os menores níveis durante o sono. Se os pacientes com hipertensão arterial essencial apresentam grande redução da pressão durante a noite e elevada variação ao acordar, nos pacientes com hipertensão secundária estas variações tendem a ser menores. O mecanismo destas variações circadianas da pressão arterial ainda não está definido, mas possivelmente o óxido nítrico liberado pelo endotélio vascular deva participar deste fenômeno. Assim, Witte e colaboradores (1995) demonstraram em ratos que os menores níveis de pressão arterial que se observa durante a fase de sono desses animais coincide com a maior atividade do sistema NO-GMPc.

Levando-se em consideração que os eventos patológicos de origem cardiovascular ocorrem principalmente pela manhã, é lógico que qualquer esquema terapêutico que mantenha constante o nível plasmático do anti-hipertensivo pode não proteger adequadamente o paciente das complicações desta enfermidade. Desnecessário seria lembrar que a redução intensa da pressão arterial à noite (*extreme dippers*), principalmente nos pacientes idosos, pode aumentar a incidência de neurite óptica isquêmica e de acidentes vasculares cerebrais durante a noite. Dessa forma, devemos procurar o melhor momento para aplicar o medicamento anti-hipertensivo a fim de obter maior proteção cardiovascular.

Estudos realizados por Morgan e colaboradores (1997) mostram que o controle da pressão arterial ao longo das 24 horas com perindropil, um inibidor da cininase II, é mais eficiente se este medicamento é aplicado pela manhã do que quando aplicado à noite. Todavia, este trabalho mostra que, quando aplicado ao deitar, a redução dos níveis tensionais à noite é maior do que quando este medicamento é aplicado pela manhã. Os resultados de Palatini e colaboradores (1992) mostram que a aplicação de quimapril à noite causa maior descenso noturno e menor redução da elevação matutina da pressão arterial. Por outro lado, o estudo Heart Outcomes Prevention Evaluation (Hope), com ramipril, sugere que este composto deva ser preferencialmente aplicado ao deitar. Dessa forma, em relação aos inibidores da cininase

II, o melhor momento para aplicar estes compostos pode depender das características farmacocinéticas de cada inibidor.

Em relação aos beta-bloqueadores e diuréticos, os estudos cronofarmacológicos ainda são discretos e conflitantes para afirmar com certeza qual seria o melhor momento de aplicar estes compostos. Dados clínicos mostram que os beta-bloqueadores, que significativamente reduzem a pressão arterial durante o dia, pouco modificam a pressão arterial durante a noite, e reduzem, menos intensamente, a elevação matutina da pressão arterial.

É fácil depreender que o sucesso da prevenção farmacológica das complicações cardiovasculares será tanto maior quanto mais adequada for a relação entre o nível plasmático do medicamento e o momento de maior incidência destas complicações. Quando se aplica um medicamento cuja meia-vida é curta, temos geralmente picos de elevada concentração plasmática partilhados com outros momentos nos quais o fármaco se encontra em concentrações plasmáticas ineficazes. Portanto, medicamento anti-hipertensivo que apresenta efeito rápido e fugaz deve ser evitado no tratamento crônico da hipertensão arterial. Em contrapartida, os medicamentos de absorção lenta, se de um lado mantêm um nível plasmático constante ao longo das 24 horas, podem não oferecer proteção no momento de maior risco e mesmo intensificar o descenso noturno da pressão arterial, o que é desaconselhável.

Um grande avanço no tópico cronocinética foi o desenvolvimento de uma preparação farmacotécnica contendo verapamil, um inibidor dos canais de cálcio, a qual foi idealizada em termos dos princípios da Cronofarmacologia, possibilitando maior liberação do princípio ativo no momento de maior necessidade fisiopatológica, isto é, pela manhã, ao acordar. Verelan-PM® foi desenvolvido tendo como base os preceitos tecnológicos *chronotherapeutic oral drug absorption system* (Codas). Esta técnica permite a liberação controlada de verapamil de tal forma que, ao lado de liberação contínua ao longo do dia que se inicia quatro horas após a aplicação do medicamento, ocorra maior disponibilidade de verapamil. Isto faz com que o pico plasmático do medicamento ocorra a partir de 11 horas da aplicação do produto, coincidindo, portanto, com o período de maior risco cardiovascular. Estudos clínicos evidenciaram que esta formulação de verapamil (Verelan-PM®) apresenta significativa atividade anti-hipertensiva, mas estudos multicêntricos não revelaram vantagens deste produto, quando comparado com atenolol e hidroclorotiazida. Evidentemente, novas pesquisas no campo da cronocinética deverão trazer compostos com adequada farmacocinética para o controle eficaz das complicações cardiovasculares.

HIPERCOLESTEROLEMIA

Os níveis plasmáticos de colesterol flutuam dentro de um ritmo circadiano. Suas variações plasmáticas são principalmente decorrentes do ritmo bem definido em relação à síntese hepática. Todavia, este ritmo varia muito de indivíduo para

indivíduo. Normalmente, a síntese hepática do colesterol é intensa durante a noite, sendo que somente cerca de 30 a 40% da substância é sintetizada no fígado durante o dia. Geralmente a produção máxima de colesterol ocorre nas primeiras horas da manhã, por volta de 12 horas após a última refeição. Levando-se em consideração o ritmo circadiano, é de se esperar que a proteção cardiovascular com medicamentos que reduzem as taxas plasmáticas de colesterol, ao inibir a HMG-CoA redutase, deva depender do momento da aplicação desses compostos. Inibidores que apresentam uma curta meia-vida de eliminação, como sinvastatina, devem ser aplicados de preferência ao deitar, ao passo que compostos com maior meia-vida de eliminação, como a atorvastatina, podem ser aplicados pela manhã ou ao deitar.

INFLAMAÇÃO

Inúmeros trabalhos em animais mostram que a reação inflamatória obedece não só a um ritmo circadiano como também a ritmos circasseptaneos (sete dias) e circanuais (doze meses). Experiências realizadas em ratos mostram que a reação inflamatória (índice de edema) induzida pela injeção de carragenina na pata deste animal é significativamente maior quando testada às 20h do que às 9h. Ritmos biológicos maiores do que 24 horas foram também demonstrados em animais de experimentação. Assim, Muir e Pownall (1983), pesquisando a reação inflamatória (índice de edema) induzida pela injeção de parafina na pata do rato, mostraram que o pico máximo da reação inflamatória repete-se a cada sete dias. Os dados de Labrecque e colaboradores (1982) mostraram ainda que a reação inflamatória induzida pela carragenina foi maior quando testada na primavera do que no verão. Os mecanismos que regulam estas variações cíclicas ainda não estão esclarecidos, mas possivelmente devem ser decorrentes da liberação cíclica de certos hormônios, visto que a adrenalectomia elimina a variação circadiana observada com a reação inflamatória induzida pela carragenina.

Estudos em humanos mostram que a reação inflamatória da artrite reumatóide oscila ao longo do dia, sendo que a dor é geralmente mais intensa ao acordar, pela manhã, do que no período da tarde. Portanto, a medicação antiinflamatória deve ser feita de tal forma a se obter níveis plasmáticos eficazes de antiinflamatórios sempre pela manhã. Contudo, estudos realizados em pacientes com osteoartrose mostram que o ritmo circadiano desta doença apresenta intensificação dos sintomas geralmente no período que antecede o sono. Dessa forma, a medicação antiinflamatória deve adequar-se a este ciclo. Inúmeros outros trabalhos confirmam a presença de ciclo circadiano para outras doenças, como as espondilartrites que exacerbam entre 9 e 12 horas e entre 18 e 21 horas, e ainda é mais intensa no inverno do que no verão.

Do mesmo modo que a reação inflamatória segue um ritmo biológico, o efeito dos antiinflamatórios não esteroidais também oscila dentro de determinados ritmos. Quando se testou a atividade antiinflamatória da indometacina em ratos, verificou-

se que ela era muito maior por volta da 9 horas do que perto das 21 horas. Pesquisas realizadas com a fenilbutazona em ratos também mostraram variação complexa da atividade antiinflamatória deste composto. Assim, no ciclo de 24 horas, a atividade antiinflamatória é maior durante a noite, período de vigília destes animais, intensa quando testada no mês de julho, reduzida entre setembro e fevereiro e inexistente quando testada entre março e abril.

Os efeitos tóxicos e letais dos antiinflamatórios também seguem ritmos biológicos (cronotoxicidade). Trabalhos experimentais demonstram que a lesão gástrica induzida pela aspirina em ratos é máxima quando aplicada no início do período de vigília (noite) destes animais. Labrecque e colaboradores (1983) mostraram que, em ratos, o efeito letal da fenilbutazona varia de acordo com o momento em que este composto é aplicado, sendo que a dose letal é menor durante a noite do que durante o dia.

Os mecanismos que determinam a cronofarmacologia dos antiinflamatórios ainda não estão esclarecidos, mas possivelmente não se correlacionam com aspectos farmacocinéticos, inclusive efeitos mais intensos podem ocorrer quando os níveis plasmáticos desses compostos são menores.

Como era de se esperar, os resultados obtidos em animais de laboratório também foram observados em humanos. Estudos realizados em pacientes com artrite sob tratamento com antiinflamatório não esteroidal mostraram que a melhor resposta foi obtida quando este medicamento foi aplicado ao deitar. A tolerância dos pacientes, quanto aos efeitos colaterais dos antiinflamatórios, também depende do ritmo circadiano. Assim, efeitos colaterais gastrointestinais (náusea, queimação gástrica e diarréia) e neurológicos (vertigem, cefaléia e ansiedade) ocorrem com mais freqüência quando os antiinflamatórios são aplicados às 8 e às 12 horas, do que quando aplicados ao deitar.

ÚLCERA PÉPTICA

A função gástrica segue ritmo circadiano bem definido nos pacientes com úlcera péptica, em que a motilidade gastrointestinal está reduzida, o esvaziamento gástrico está deprimido e a secreção gástrica tende a ser mais intensa durante a noite, ocasião em que os sintomas se agravam.

Os agentes anti-histamínicos H_2 são antagonistas específicos que inibem a secreção ácida por bloquear, competitivamente e reversivelmente, os receptores H_2 presentes na membrana basocelular das células parietais gástricas. Tais agentes atuam em todas as fases da secreção do ácido gástrico, inibindo as ações produzidas pela histamina, antagonistas muscarínicos e gastrina, e reduzem também o volume e a concentração hidrogeniônica do suco gástrico. Esses medicamentos somente inibem parcialmente a secreção ácida estimulada por gastrina e são mais efetivos para inibir a acidez durante períodos de secreção ácida basal. Como um período longo de secreção

ácida basal ocorre durante a noite, doses administradas após o jantar ou ao deitar-se são as mais indicadas para esses agentes. Dessa forma, a secreção gástrica em excesso estará significativamente reduzida.

No tratamento da úlcera péptica, outra classe de medicamentos bastante utilizada é a de inibidores da bomba de prótons. Dentre esses medicamentos, o mais potente e estudado é o omeprazol, uma base fraca absorvida pelo intestino delgado em ambiente alcalino. Na célula parietal, o omeprazol fica preso nos canalículos secretores, em ambiente fortemente ácido, onde se transforma na sua forma ativa, que, ou é convertida em um metabólito inativo, ou se liga à bomba de prótons. O metabólito ativo do omeprazol inativa, de forma irreversível, esta enzima, e assim inibe a secreção gástrica de ácido. Entretanto, ao contrário dos antagonistas dos receptores H_2 da histamina, os inibidores da bomba de prótons podem ser administrados pela manhã pois seu efeito se faz por longo período.

DIABETES

Há indicações de que os ritmos diários da insulinemia não são meras reações homeostáticas às variações da glicemia ou à ingesta alimentar. Ao invés de representar um fenômeno de retroalimentação, independente do tempo, a função desempenhada pela insulina, na regulação glicêmica, parece ser programada em base circadiana. Diversos pesquisadores confirmaram essas constatações, ao registrarem maiores respostas secretórias de insulina no período matutino, tanto no teste de tolerância à glicose oral quanto após refeições padronizadas. Tais constatações repetiram-se em humanos saudáveis, após administração de glucagon ou, ainda, em diabéticos tratados com diferentes hipoglicemiantes orais. Sugere-se que a hiperglicemia vespertina é o primeiro estágio no desenvolvimento da intolerância à glicose. Na seqüência de evolução da moléstia, ocorre perda do ritmo diário da secreção de insulina. Essa variação circadiana da secreção de insulina pode estar ligada a um ritmo endógeno da função da célula β ou a uma ritmicidade de receptores de insulina, bem como à ritmicidade da ligação desses hormônios.

Numerosos estudos também confirmaram que a secreção de insulina humana é um complexo processo oscilatório, que inclui pulsos rápidos, recorrentes a cada 10 a 15min, superpostos a oscilações ultradianas mais lentas, com períodos entre 90 e 120min. Não obstante, pulsos de maior freqüência, com recorrência a cada 5 a 7min, foram registrados por outros pesquisadores.

O marcapasso que controla a secreção de insulina humana parece ser notadamente estável. Sua periodicidade não é afetada quando a secreção de insulina é estimulada por glicose, tolbutamida ou bloqueadores alfa-adrenérgicos. É crença geral que as medidas dos níveis séricos de insulina refletem flutuações da secreção de insulina, e que o marcapasso dessas oscilações está localizado no próprio pâncreas, apresentando sensibilidade alterada em vários estados nutricionais. Consta-

tou-se que ilhotas 'desligadas' do tecido pancreático continuam a secretar insulina de maneira pulsátil. Nesse sentido, observou-se que a geração dessa pulsatilidade não depende da inervação extrínseca, bem como, sugere-se, oscilações ultradianas podem ser independentemente geradas a partir de uma fonte insular. Essas conclusões são concordantes com resultados anteriores, sugestivos de que o marcapasso da secreção de insulina é intrínseco à ilhota.

Acredita-se que a perda da secreção oscilatória coordenada de insulina possa desempenhar um papel na fisiopatologia da diabetes. Em humanos acometidos de *diabetes mellitus* tipo 2, as oscilações ultradianas de alta freqüência da secreção basal de insulina, comparadas às dos controles saudáveis, são menos regulares e mais rápidas, sendo reduzida sua associação com alterações similares das concentrações de glicose, o que poderia contribuir para o desenvolvimento da resistência à insulina e para a intolerância à glicose. Em conseqüência, propôs-se que, nessa doença, a sincronização por glicose, da célula β anormal, é menos eficiente que em sujeitos normais. Um crescente corpo de dados experimentais sugere que a pulsatilidade aumenta a eficiência do acoplamento entre a secreção hormonal insular e a resposta ao hormônio. A perda, na diabetes tipo 2, do ciclo secretório de insulina é consistente com esse papel funcional postulado para a secreção hormonal insular. Assim, parte da resistência periférica à insulina poderia ser atribuída à qualidade temporal prejudicada da produção desse hormônio, em oposição à redução da quantidade total produzida.

Tem-se constatado maior eficiência da insulina administrada de maneira pulsátil, ao reduzir a glicemia de pacientes acometidos de diabetes tipo 1. A maior ação hipoglicemiante, durante administração pulsátil, está, provavelmente, relacionada com a expressão de receptores de insulina nos tecidos-alvo. Outro efeito benéfico da administração pulsátil de insulina parece ser a redução da hiperglucagonemia.

Na terapia farmacológica, diversos trabalhos mostraram que a glicazida aumenta a secreção pulsátil de insulina em pacientes com diabetes tipo 2. Administração aguda ou crônica dessa sulfoniluréia aumenta a massa dos surtos da secreção de insulina em cerca de 50%, sem interferir na periodicidade ou na regularidade dos pulsos. Outro hipoglicemiante oral, não pertencente à família das sulfoniluréias, a repaglinida, em administração aguda a voluntários normais, provocou efeitos semelhantes.

CÂNCER

Muitas pesquisas têm sido direcionadas para determinar o período em que os medicamentos antineoplásicos devem ser administrados, de forma que sejam mais eficientes nas células cancerígenas e atinjam menos as sadias. Com isso, as doses poderiam ser minimizadas, já que o efeito é mais potente, tornando o tratamento mais econômico.

A periodicidade circadiana na síntese de DNA e RNA, índice mitótico, atividade de numerosas enzimas e contagens de linfócitos T e B e de células *natural killer* tem sido bem documentada em trabalhos na área de Oncologia.

Estudos experimentais demonstraram que a atividade de proliferação celular está intimamente relacionada ao ritmo circadiano, e que a fase S da síntese de DNA reduz-se pela metade nas primeiras horas da madrugada. Este fato é de suma importância, sobretudo para os medicamentos antineoplásicos que atuam especificamente nesta fase do ciclo celular. Outros estudos comprovaram a influência do ritmo circadiano, interferindo no padrão e gravidade da toxidade das drogas, na dose máxima tolerada, na qualidade e freqüência da resposta tumoral e na sobrevida dos pacientes com câncer.

O trabalho pioneiro em cronoterapia antitumoral foi realizado por Haus e colaboradores (1972) que demonstraram a dependência da administração da citarabina ao ritmo circadiano, determinando tanto sua toxidade quanto a atividade da anti-L1210. No início dos anos 80 do século XX, Popovic e colaboradores definiram a influência do ritmo circadiano na toxicologia do 5-fluorouracil. Este composto, utilizado principalmente no tratamento dos tumores sólidos, apresenta menor toxidade quando administrado durante o período do sono. Em contrapartida, no tratamento oncológico com adriamicina, estudo de metanálise mostrou taxas de mortalidade de 80%, quando o medicamento era administrado durante a noite, e de 30% quando este era infundido no período do dia. Mais tarde, Hrushesky e colaboradores estudando a combinação doxorrubicina/cisplatina ao câncer ovariano, também mostraram a cronofarmacodependência na aplicação dessas drogas, o que resultou em maior eficácia, maior segurança e maior sobrevida. Hoje, em mais de 30 agentes anticâncer, o índice terapêutico pode ser aumentado se a administração for feita em horas específicas do ciclo sono-vigília (entende-se por índice terapêutico a razão entre dose eficaz e dose tóxica de um medicamento).

Em estudo multicêntrico e comparativo, Lévi e colaboradores avaliaram o efeito da cronoterapia em 186 pacientes com diagnóstico de câncer de cólon metastático. Neste trabalho, randomizado, 93 pacientes receberam quimioterapia em infusão cronomodulada por períodos de 24h, e 93 receberam o mesmo esquema (oxiplatino, 5-fluorouracil e ácido fólico) em infusão contínua. Observaram resposta objetiva do tumor (redução da massa tumoral) em 51% do grupo em que a cronoterapia foi aplicada, mas em apenas 29% do grupo em que a infusão contínua foi utilizada. No grupo que recebeu cronoterapia, também foram observadas menores taxas de toxidade da mucosa (14% *versus* 76%) e de neuropatia periférica (16% *versus* 31%). O tempo médio de falência do tratamento foi de 6,4 meses para aqueles que receberam a cronoterapia e de 4,9 meses para os que utilizaram a infusão contínua. Dessa forma, os autores enfatizam a importância de considerar a seletividade temporal no momento de iniciar a quimioterapia para o câncer de cólon.

Na aplicação da radioterapia, especialmente nos casos de grandes tumores da cavidade oral, tem sido utilizado um marcador relativamente inespecífico (chamado

de 'marcador da temperatura do câncer'), que sofre a influência do ritmo circadiano. Diversos estudos mostraram maiores taxas de regressão tumoral e maior sobrevida naqueles pacientes que receberam tratamento radioterápico durante as elevações de temperatura do tumor, conforme fornecidas pelo marcador.

No tratamento dos tumores oncológicos, não só a quimioterapia e a radioterapia, mas também a cirurgia sofrem a influência dos ritmos biológicos. Em trabalho realizado com 1.200 mulheres submetidas à cirurgia para o câncer de mama, a sobrevida no período de cinco anos foi significativamente maior naquelas operadas durante a segunda metade do ciclo menstrual. Segundo os investigadores, como conseqüência dos altos níveis de progesterona observados nesta fase do ciclo menstrual, ocorreria a inibição de certas enzimas que favorecem o crescimento do câncer de mama, o que implicaria a melhora do prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

ALVIN, M. et al. Chronobiological aspects of spondylarthritis. *Ann Rev Chronopharmac*, 5: 7-20, 1988.

BAUMGART, P. Circadien rhythm of blood pressure: internal and external time triggers. *Chronobiol.*, 8: 444-450, 1991.

BELLAMY, N.; SOTHERN, R. B. & CAMPBEL, J. Rhytmic variations in pain in osteoarthritis of the knee. *J. Rheum.*, 17: 364-372, 1990.

BLACK, H. R. et al. Convince research group. *Jama*, 289: 2073-2082, 2003.

BOUCHANCOURT, P. & LE LOUARN, C. Etude chronothérapeutique de l'indometacin à effect prolongé dans l'arthrose des members inferieurs. *Tribune Medicale*, I, (Supl.): 32-5, 1982.

CAJOCHEN, C.; KRÄUCHI, K. & WIRZ-JUSTICE, A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J. Neuroendocrinol.*, 15: 432-437, 2003.

CILLA JUNIOR, D. D. et al. Pharmacodynamic effects of atorvastatin after administration to nomocholesterolaemic patients in the morning and evening. *J. Clin. Pharmacol.*, 36: 604-609, 1996.

ELLIOT, W. J. Cyclic and circadian variations in cardiovascular disease. *Am. J. Hypertens.*, 14(Supl.): 291-295S, 2001.

FEI, G. et al. Alterations in circadian rhythms of melatonin and cortisol in patients with bronchial asthma. *Acta Pharmacol. Sin.*, 25: 651-656, 2004.

FUKUOKA, Y. Glucocorticoid administration increases hPer1Mrna levels in human peripheral blood mononuclear cells in vitro or in vivo. *J. Biol. Rhythms*, 20: 550-553, 2005.

GOLDENHEIN, P. D.; CONRAD, E. A. & SCHEIN, L. K. Treatment of asthma by controlled-release theophylline tablets formulation: a review of the North American experience with nocturnal dosing. *Chronobiol. Int.*, 4: 397-408, 1987.

HAYREH, S. S. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 10: 474-482, 1999.

HAUS, E. et al. Increased tolerance of leukemic mice to arabinolsyl cytosine with schedule adjusted to circadian system. *Science*, 177: 80-82, 1972.

HRUSHESKY, W. J. M.; ROEMELING, R. V. & SOTHERN, R. B. Circadian chronotherapy: from animal experiments to human cancer chemotherapy. In: LEMMER, B. (Ed). *Chronopharmacology: cellular and biochemical interations*. New York: Marcel Dekker, 1989.

JONKMAN, J. H. et al. Theophyline-terbutaline, a steady state study on possible pharmacokinetic aspects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 26: 285-293, 1988.

KARIO, K. et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*, 27: 130-135, 1996.

KOWA, I. C. et al. Circadian variations in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in the therapeutic effectiveness of flurbiprofen at different times of the day. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 22: 477-484, 1981.

KOWANKO, I. C. et al. Circadian variations in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in therapeutic effectiveness of flurbiprofen at different times of the day. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 11: 477-484, 1981.

LABRECQUE, G. et al. Chronopharmacology II. Variations in the carrageenan-induced edema, in the action and plasma levels of indomethacin. In: REINBERG, A. & HALBERG, F. (Eds.) *Advances in Biosciences: chronopharmacology*. Oxford: Pergamon, 1995.

LABRECQUE, G.; DORÉ, F. & BÉLANGER, P. M. Circadian variation of carrageenan paw edema in the rat. *Life Sci.*, 28: 1337-1343, 1981.

LABRECQUE, G.; BÉLANGER, P. M. & DORÉ, F. Circannual variations in carrageenan-induced paw edema and in the anti-inflammatory effect of phenylbutazone in the rat. *Pharmacology*, 24: 169-174, 1982.

LABRECQUE, G.; BÉLANGER, P. M. & DORÉ, F. Chronopharmacological studies of phenylbutazone in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 61: 649-652, 1983.

LABRECQUE, G.; BUREAU, J. P. & REINBERG, A. E. Biological rhythms in the inflammatory response and in the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmac. Ther.*, 66: 285-300, 1995.

LE GOFF, W. et al. Circadian and interindividual variations of cholesterol synthesis. *Sang Thromb Vaiss*, 13: 461-467, 2001.

LEMMER, B. The clinical relevance of chronopharmacology in therapeutics. *Pharmacol. Res.*, 33: 107-115, 1996.

LÉVI, F.; ZIDANI, R. & MISSET, J. L. Randomised multicenter trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 350: 681-686, 1997.

LOUBARIS, N. et al. Circadian changes in carrageenan-induced edema: the anti-inflamatory effect and bioavailability of phenylbutazone in rats. *Life Sci.*, 34: 2379-2384, 1984.

MALHERBE, C. et al. Circadian variations of blood sugar and plasma insulin levels in man. *Diabetologia*, 5: 397-404, 1969.

MARTIN, R. J. & BANKS-SCHLEGEL, S. Chronobilogia of astma. *Respir. Crit. Care Med.*, 158: 1002-1007, 1998.

MIETTINEN, T. A. Diurnal variation of LDL and HDL cholesterol. *Ann. Clin. Res.*, 12: 295-298, 1980.

MIDDEKE, M. & SCHRADER, J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *Br. Med. J.*, 308: 630-632, 1994.

MILLAR-CRAIG, M. W.; BISHOP, C. N. & RAFTERY, E. B. Circadian variation of blood pressure. *Lancet*, 1: 795-797, 1978.

MOORE, J. G. & ENGLERT JUNIOR., E. Circadian rhythm of gastric acid secretion in man. *Nature*, 226: 1261-1262, 1970.

MORGAN, T.; ANDERSON, A. & JONES, E. The effect of 24-hours blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning and at night. *J. Hypertens.*, 15: 205-211, 1997.

MUIR, N. & POWNALL, R. Identification of a sevenday biological cycle in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, 35: 186-188, 1983.

MULLER, J. E. Circadian variations in cardiovascular events. *Am. J. Hyperten.*, 12(Supl.): 35-42S, 1999.

NEUENKIRCHEN, H. et al. Nocturnal asthma: effect of a once per evening dose of sustained release theophylline. *Eur. J. Resp. Dis.*, 66: 196-204, 1985.

OUDET, C. & PETROVIC, A. Growth rhytms of the cartilage of the mandibular condyle, effects of orthopaedic appliance. *Int. J. Chronobiol.*, 5: 545-564, 1988.

PALATINI, P. et al. Effect of timing of administration on the plasma ACE inhibitor activity and the antihypertensive effect of quimapril. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 52: 378-383, 1992.

POPOVIC, P.; POPOVIC, V. & BAUGHMAN, J. Circadian rhythm and 5-fluorouracil toxicity in C3H mice. *Biomed. Therm.*, 25: 185-187, 1982.

PORTALUPPI, F. & SMOLENSKY, M. H. Time-dependent structure and control of arterial blood pressure. *Ann. NY Acad. Sci.*, 783: 1-342, 1996.

RAND SUTHERLAND, E. et al. Immunomodulatory effects of melatonin in asthma. *Am. J. Crit. Care Med.*, 166: 1055-1061, 2002.

REINBERG, A. et al. Chronothérapie de ténoxicam. *Therapie*, 46: 101-108, 1991.

ROBERTSON, C. E.; RUBINFELD, A. R. & BOWEJ, G. Deaths from asthma in Victoria: a 12-month study. *Med. J. Aust.*, 152: 511-517, 1990.

SIMON, L. et al. Etude hospitaliere de chronotherapeutique avec 75 mg d'indometacin à effect prolongé en pathologie rhumastismale degenerative. *Tribune Medicale I*, (Supl): 43-47S, 1982.

SKLOOT, G. S. Nocturnal asthma: mechanisms and management. *Mont Sinai J. Méd.*, 69: 140-147, 2002.

SMITH, D. H. G. Pharmacology of cardiovascular chronotherpeutic agents. *Am. J. Hyperten.*, 14: 296-301S, 2001.

SMOLENSKY, M. H. & HAUS, E. Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hyperyension. *Am. J. Hyperten.*, 14(Supl.): 280-290S, 2001.

SVENSSON, P. et al. Comparative effects of amipril on ambulatory and office blood pressures: a hope sub-study. *Hypertension*, 38: 28-32, 2001.

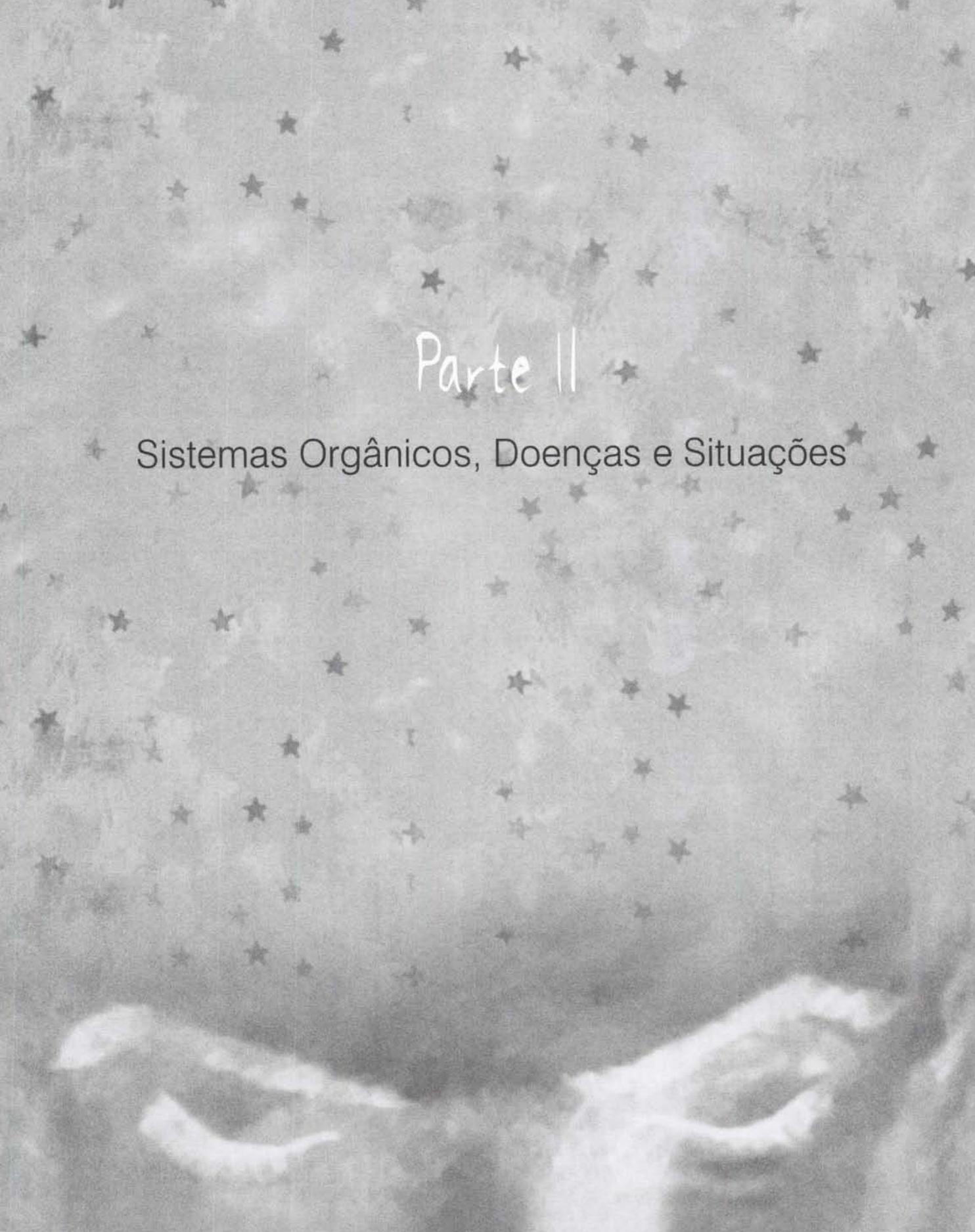
SWANNEL, A. J. Biological rhytms and their effect in the assessement of disease activity in rheumatoid arthritis. *Br. J. Clin. Pract.*, 38 (Supl. 33): 16-19, 1983.

SZABO, S.; PFEIFFER, D. & OISHI, T. The chronopharmacology of drug-induced gastric and duodenal ulcers. *Ann. Ver. Chronopharmac.*, 3: 383-384, 1986.

WITTE, K. et al. Contribution of the nitric oxide-guanylyl cyclase system to circadian regulation of blood pressure in normotensive Wistar-Kyoto rats. *Cardiovasc. Res.*, 30: 682-688, 1995.

YUSUF, S. et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor: the heart outcomes prevention evaluation (Hope). *N. Engl. J. Med.*, 342: 145-153, 2000.

YOUAN, B. B. C. Chronopharmaceutics: gimmick or clinically relevant approach to drug delivery? *J. Contr. Rel.*, 98: 337-353, 2004.

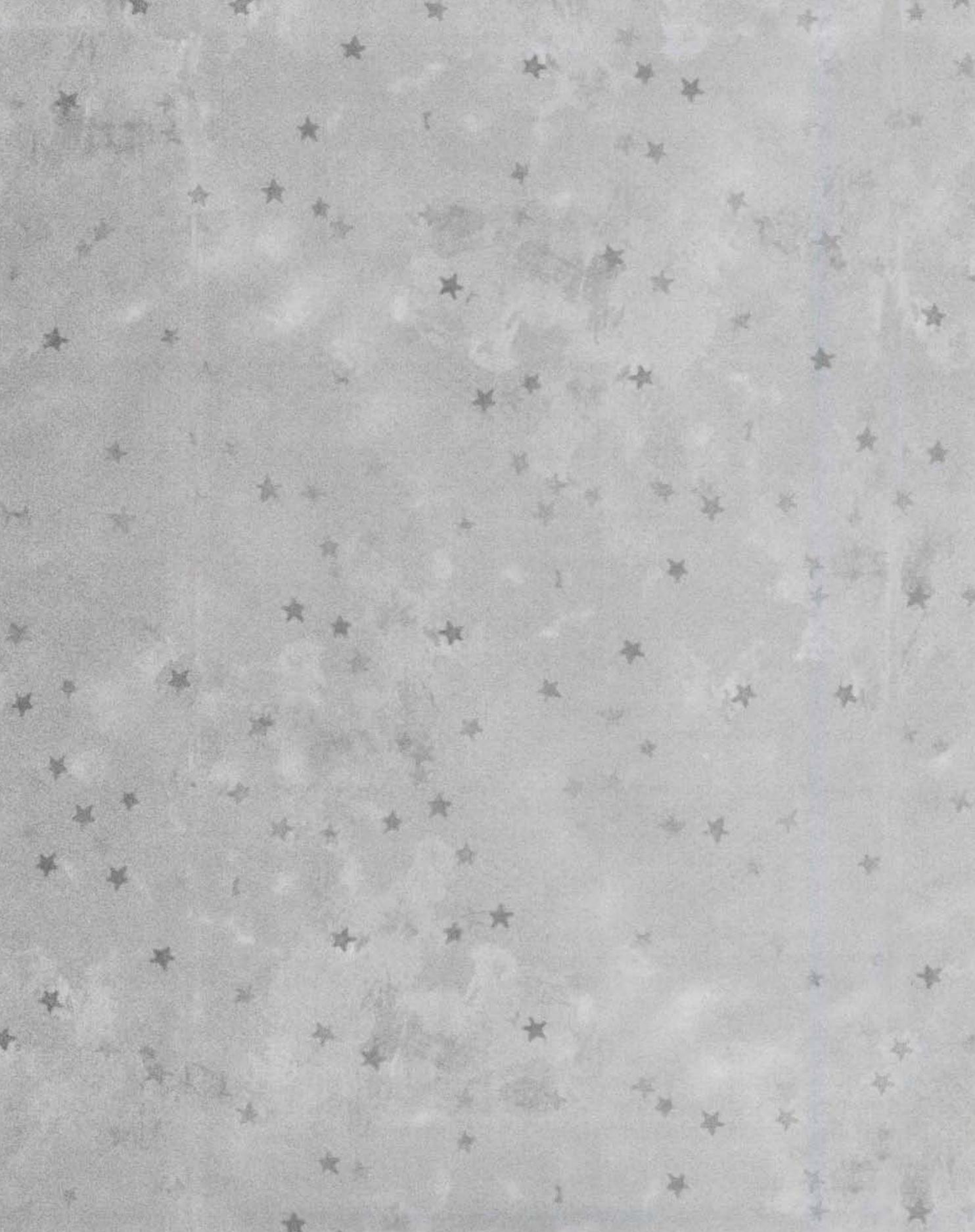
SITES RECOMENDADOS

http://www.eortc.be/home/chrono/

http://www.blockmd.com/unique/Chronotherapy.html

http://www.aamcc.net/chronotherapy.htm

http://www.websciences.org/sltbr

Parte II

Sistemas Orgânicos, Doenças e Situações

ENDOCRINOLOGIA DA NOITE

9

Luiz César Póvoa
Roberto Pereira Assumpção
Cátia Ferreira de Araújo

INTRODUÇÃO

Em relação à Endocrinologia e à Metabologia, o estabelecimento de um ritmo de secreção circadiano é fundamental para que se expresse o relógio biológico do ser humano. Se considerarmos que a constelação hormonal é responsável pela homeostase metabólica e hidrossalina, assim como pela regulação das emoções, do estresse, do alarme do organismo e até mesmo do afeto, sem dúvida podemos afirmar que os hormônios são a dádiva de Deus ao mundo.

Ao definir que os hormônios são substâncias de natureza química das mais variadas, secretadas em diversos órgãos com receptores em gradientes diferentes por todo o organismo, a interação hormônio-órgão efetor perdeu seu caráter de órgão-específico. Quando muito, permaneceu o conceito, assim mesmo relativo, de órgão-específico.

Procuraremos, de maneira sumária e, sobretudo, didática, sintetizar o ritmo hormonal durante a noite e sua importância no período do dia e mostrar a regulação dos relógios central e periférico da secreção hormonal.

RITMO CIRCADIANO

Para que possamos, com precisão, estabelecer o ritmo circadiano de um indivíduo, é importante que tenhamos as seguintes informações: 1) horas de sono em cada dia; 2) tempo gasto para dormir; 3) número de vezes que o sono foi interrompido; 4) tempo gasto entre deitar e levantar-se; 5) tempo necessário para atingir a máxima vigília; 6) informações sobre sonolência diurna; 7) tempo de sesta (se existir).

Os distúrbios de sono-vigília são importantes a ponto de a Associação Psiquiátrica Americana (APA) incluí-los entre os problemas psiquiátricos, ao criar a Classificação de Doenças Mentais (DSM-IV). A presença constante de um padrão de sono desestruturado que obedece a uma má sintonia entre o padrão endógeno e as exigências exógenas, leva a problemas com reflexos laborativos no indivíduo e, até mesmo, na sociedade. No entanto, é fundamental não esquecer que, além das alterações patológicas, o uso de medicamentos deve ser averiguado com cuidado. Assim, são quatro tipos definidos pela APA:

- Sono atrasado: padrão de sono persistente que consiste em acordar e despertar tarde com incapacidade, em que pese o desejo, de fazê-los mais cedo.
- *Jet lag*: sonolência e alerta presentes em momentos inadequados do dia e que ocorrem após viagens entre zonas com diferentes fusos horários.
- Modificações de turnos de trabalho: insônia nos momentos em que o indivíduo deveria dormir e sonolência quando deveria estar desperto, freqüentemente nas trocas de horários de trabalho.
- Tipo não-especificado: ausência de padrão ou padrão freqüentemente irregular.

O ritmo circadiano está presente a partir da 30ª semana de gestação e o relógio biológico oscila devido a sinais maternos.

As variações do conteúdo de melatonina na pineal aparecem a partir da terceira semana de vida extra-uterina e permitem ao recém-nascido dormir sem horário. Uma atitude cronológica dirigida poderá levar a estratégicas terapêuticas mais efetivas.

Recentemente, localizou-se o controle genético do ritmo circadiano, possivelmente regulado pelo gene hPer2. O Instituto Médico Howard Hughes seqüenciou este gene e descreveu uma família, em Utah (EUA), com mutações deste gene em que todos os membros tinham um padrão de sono igual.

A melatonina, secretada pela glândula pineal, que é o terceiro olho em evolução nos primatas, é um hormônio que sofre ação no controle de sua secreção pela luz, de modo ainda não bem esclarecido. Em geral, aceita-se ser esta substância participante de nosso sistema de relógio biológico, mantendo-nos informados momento a momento da hora do dia, da temporada do ano e do transcurso do tempo. Parece ter este hormônio um efeito sedativo suave, assim como cardiotônico via diminuição da secreção de corticosteróides, além de ser discretamente bradicardizante e hipotensor, produzir antioxidantes e apresentar discreta ação analgésica. Sem grande respaldo científico, apresenta inúmeras outras ações, tais como estimulação e melhora dos efeitos *jet lag*.

O complexo mecanismo da ausência de luz, gerando importantes alterações de várias funções do organismo, é denominado depressão do inverno ou sazonal. Ela apresenta alta incidência em países nórdicos e acomete 10% dos habitantes do norte dos Estados Unidos e 5% dos chilenos. A doença pode ser curada com a simples

migração para áreas próximas à linha do Equador, onde é maior a intensidade solar. Na impossibilidade de tal migração, a fototerapia pode beneficiar bastante.

À medida que o organismo envelhece, os ritmos circadianos se modificam. No entanto, não se determinou se esta mudança se deve a alterações nos núcleos supraquiasmáticos, onde fica o relógio central, nos relógios periféricos ou na ligação entre ambos. Oscilações da periferia, como os pulmões, cujo ritmo se altera com a idade, demonstram que o envelhecimento obstaculiza a organização entre os muitos relógios que formam o sistema tempo e ritmo dos mamíferos, quer seja por pararem, quer seja por apontarem o tempo incorreto.

Muitas doenças têm seus sinais e sintomas expressos em determinadas horas do dia, assim como o pico da secreção dos hormônios. A seguir, procuraremos sintetizar estas informações.

GLÂNDULA PINEAL

A melatonina, secretada pela glândula pineal, tem seu pico no plasma às 4h da manhã. Existem elevações da secreção com a noradrenalina, porém poucas substâncias são capazes de alterar sua produção. Os corticosteróides podem diminuir os níveis plasmáticos; entretanto, a produção de melatonina parece estar fora do controle por *feedback*. O ciclo luz-escuridão provavelmente é o fator mais importante na regulação do ciclo da melatonina, que tem ritmo maior no primeiro ano de vida. A secreção está bastante reduzida com o envelhecimento, sendo quase indetectável após os 60 anos de idade. O exercício intenso diurno aumenta, em curto prazo, a produção deste hormônio; porém, as consequências de tal pico permanecem desconhecidas.

Inúmeras condições patológicas estão associadas com distúrbios de secreção da melatonina. Os pinealomas são mais freqüentes nos homens do que nas mulheres e podem retardar ou acelerar a puberdade; no entanto, as situações de aumento de secreção de melatonina são associadas com atraso puberal.

Existe uma queda nos níveis noturnos de melatonina por ocasião da ovulação, e sua produção encontra-se elevada na amenorréia de origem hipotalâmica. O grande exemplo da redução dos seus níveis séricos corresponde a depressão sazonal que ocorre no período do inverno.

HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS

Algumas das mais importantes funções fisiológicas como a reprodução, o crescimento, o metabolismo, o balanço energético e as respostas adaptativas aos estímulos do ambiente são reguladas pela hipófise, representando uma estação de controle intermediário entre o sistema nervoso central e as glândulas periféricas. A atividade hipofisária é controlada por um *feedback* dos hormônios periféricos e pela estimulação ou inibição dos neuro-hormônios hipotalâmicos que alcançam a hipófise a

partir do sistema nervoso. Em contrapartida, os hormônios hipofisários podem modular a atividade hipotalâmica via pequenos mecanismos de alça de *feedback*. Desta forma, a hipófise forma uma unidade funcional com o hipotálamo.

Hipófise Anterior

Hormônio de crescimento (HGH)

O hormônio de crescimento é um polipeptídio de 191 aminoácidos derivado de um grande precursor (pro-HGH) e que apresenta meia-vida de 20 a 25 minutos. É sintetizado e secretado pelos somatotrofos. Seu gene está localizado no braço longo do cromossomo 17 e sua secreção é regulada pelo GHRH (hormônio liberador de HGH) e pela somatostatina (hormônio inibidor de liberação de somatotropina). Estes se encontram sobre complexas influências neurais, metabólicas e hormonais, resultando em fina secreção pulsátil de GH representada por picos de episódios associados às refeições, à atividade física, ao estresse psicológico e físico, além de características relacionadas ao padrão noturno de sono. Durante os estágios 3 e 4 do sono ocorrem picos de secreção de HGH.

Prolactina

Prolactina é um polipeptídeo de 191 aminoácidos e com meia-vida de 30 minutos, sintetizado e secretado pelos lactotrofos. Seu gene está localizado no cromossomo 6 e sua secreção encontra-se, principalmente, sob controle inibitório hipotalâmico a partir da dopamina.

A prolactina é secretada de forma pulsátil. Sua concentração sérica aumenta durante o sono, até as primeiras horas da manhã. A secreção de prolactina, também, sofre elevação por estresse físico e psicológico, hipoglicemia e estimulação do mamilo. Agentes serotoninérgicos, estrogênios e opióides também levam ao seu estímulo, enquanto glicocorticódes levam à inibição da sua secreção.

Corticotrofina (ACTH)

O ACTH é um peptídeo de 39 aminoácidos e com meia-vida de 7 a 15 minutos, que se origina da clivagem de uma molécula maior, pró-opiomelanocortina (POMC), levando, também, à formação de β-LPH (lipotropina β), β-MSH (hormônio estimulador de melanócitos β), α-MSH (hormônio estimulador de melanócitos α), β-endorfina e fragmento N-terminal. O gene POMC está localizado no cromossomo 2.

A secreção de ACTH é estimulada pelo hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e pela vasopressina (AVP) e ocorre de forma pulsátil. Sua concentração plasmática varia com o ritmo circardiano característico, apresentando nadir entre 23 e 24h e elevação nas primeiras horas da manhã. O ACTH e outros derivados da POMC são secretados em resposta a eventos de estresse. O controle inibitório é exercido via *feedback* negativo do cortisol.

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ajuda na manutenção da homeostase basal e está relacionado ao estresse dos sistemas nervoso central (SNC), cardiovascular, metabólico e imunológico. A regulação principal da atividade ultradiana e circardiana está relacionada ao estresse deste eixo, ocorrendo no nível do hipotálamo, principalmente no componente parvocelular do núcleo paraventricular. Neste ponto, há produção e secreção de CRH e/ou AVP para o sistema porta-hipofisário. Estes hormônios parecem estimular a atividade de cada um e, também, estimulam sinergicamente a secreção de ACTH pelas células corticotróficas.

Estudos experimentais em animais e humanos sugerem que tanto CRH quanto AVP são secretados em padrão pulsátil ultradiano e participam da geração do ritmo circadiano de ACTH e cortisol e da elevação das concentrações destes hormônios durante o estresse agudo, a partir do aumento tanto da amplitude quanto da frequência de seus episódios de secreção ultradianos.

Trabalhos subseqüentes sugerem que tanto CRH quanto AVP são secretados de forma episódica com frequência relativamente similar e constante de um a três episódios por hora. A sincronia e a amplitude destes pulsos elevam de forma circadiana e durante o estresse.

Hormônio Tireoestimulante (TSH)

O TSH é uma glicoproteína com meia-vida de 50 minutos, produzida e secretada pelos tireotrofos. É composta por duas subunidades, α e β, codificadas por genes mapeados nos cromossomos 6 e 19, respectivamente. A subunidade á é comum ao hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e gonadotrofina coriônica (GC), enquanto a subunidade β confere as especificidades funcionais e imunológicas, caracterizando a atividade biológica e específica de cada molécula.

A secreção de TSH é pulsátil e com padrão circadiano, com pico entre 22h e 2h. Embora a secreção de TSH tenha regulação central pela ação estimulatória do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e pelo efeito inibitório da somatostatina e dopamina, o mais importante mecanismo regulatório ocorre a partir do *feedback* negativo do hormônio tireoidiano em nível tanto da hipófise quanto do hipotálamo.

Gonadotrofinas

Hormônio luteinizante (LH), com meia-vida de 30 a 60 minutos, e hormônio folículo-estimulante (FSH), com meia-vida de 180 a 240 minutos, são glicoproteínas compostas por subunidades α e β, secretadas pelos gonadotrofos. Genes que codificam as subunidades β estão localizados nos cromossomos 19 para o LH e 11 para o FSH.

A produção de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) para o sistema porta-hipofisário, em padrão ultradiano (menor que 24 horas), induz a secreção pulsátil de LH e FSH com periodicidade aproximada de 90 minutos que causa flutuações nos níveis séricos destes dois hormônios. O *feedback* negativo, primariamente pelo estradiol que ultrapassa a barreira hematoencefálica e alcança o hipotálamo,

modula a frequência e amplitude dos pulsos de GnRH. Ao mesmo nível hipofisário, esteróides sexuais reduzem a sensibilidade dos gonadotrofos ao GnRH hipotalâmico. O efeito contínuo destas múltiplas influências leva a uma ritmicidade infradiana (maior que 24 horas), neste caso com ritmicidade de 28 dias para gonadotrofinas.

Estrogênios exercem um *feedback* positivo que se inicia 12 a 24 horas após o meio do ciclo, levando ao surgimento do pico pré-ovulatório de LH. A sinalização do estrogênio é ampliada pela progesterona. Estrogênios e testosterona também exercem um *feedback* negativo que inibe a secreção de gonadotrofinas.

A inibição seletiva da secreção do FSH é exercida pela inibina, que é produzida pelos folículos ovarianos e túbulos seminíferos. Outra proteína inibitória do FSH, a foliculoestatina, foi recentemente isolada, mas sua ação fisiológica não está completamente esclarecida.

Hipófise Posterior

Hormônio antidiurético (ADH, vasopressina)

O hormônio antidiurético (nonapeptídeo arginina-8-vasopressina) apresenta sua concentração dependente da osmolalidade, determinada principalmente pela concentração de sódio. Este hormônio 'conserva a água corporal', agindo nas células dos ductos coletores renais.

Além disto, AVP exibe ritmo de secreção circadiano, com níveis elevados por volta da meia-noite até a manhã do dia seguinte, apresentando os níveis mais baixos no início da tarde.

A meia-vida metabólica do AVP dura apenas 10 a 20 minutos. Em condições normais de osmolalidade e concentrações normais de sódio, as taxas variam entre 0,5 e 3 ng/l. A sensibilidade deste sistema é elevada. Um aumento de 1% na osmalalidade leva a um aumento de secreção linear de AVP. Após 18 a 24 horas de privação de água, níveis séricos de sódio em indivíduos saudáveis atingem taxas acima de 145 nmol/l.

Ainda assim, a secreção de AVP pode sofrer estímulo via receptores de volume e depressão, além de ação farmacológica e neural, embora ocorra em menor intensidade quando comparado aos osmorreceptores.

Ocitocina

Os principais efeitos da ocitocina referem-se à indução da contração uterina e à ejeção de leite materno. A ocitocina e o ADH são formados em diferentes neurônios e transportados, também, em diferentes axônios. Os efeitos antidiuréticos e pressóricos da ocitocina e AVP apresentam-se na razão de 5:400UI/mg. Os genes codificadores de ADH e ocitocina encontram-se no cromossomo 20.

Tireóide e Paratireóide

A secreção do hormônio estimulante da tireóide (TSH) ocorre de forma pulsátil com o aumento de sua amplitude e freqüência durante a noite, atingindo pico por

volta das 24 horas e queda sensível ao final do dia, provavelmente mediado por sinais do núcleo supraquiasmático hipotalâmico. O significado deste aumento noturno de TSH ainda não está esclarecido. A temperatura do corpo está estreitamente ligada a este eixo. A idade progressivamente diminui este pico noturno, que é estimulado sobretudo pelo frio, levando em conta o papel dos hormônios tireoideanos na manutenção da termogênense. Além disso, há uma variação sazonal com a descrição de níveis elevados de TSH no inverno.

Sua secreção é, também, estimulada por estrogênio, agonistas á-adrenérgicos e antagonistas dopaminérgicos, e diminuída pelos hormônios tireoideanos, glicocorticóides, dopamina, hormônio do crescimento, somatostatina e início do período de sono.

O íon cálcio é o maior regulador da atividade da glândula paratireoideana; contudo, alguns outros agentes influenciam a secreção do hormônio paratireoideano (PTH). Podemos incluir vários outros elementos capazes de alterar a atividade do sistema adenilciclase, tais como as catecolaminas â-adrenérgicas, a histamina e os metabólitos da vitamina D.

Um ritmo cicardiano foi descrito para a secreção do PTH com aumento da secreção e pulsos de menor amplitude durante a noite. Estes estudos sugerem um controle neural ou do sistema nervoso central influenciando a sua secreção.

Glândula Supra-Renal

Quase a totalidade das funções biológicas do ser humano é influenciada de forma contínua pelo sistema nervoso central, que mantém uma ritmicidade via núcleo supraquiasmático do hipotálamo, sincronizando os sinais externos do dia e da noite com as mudanças sofridas pelo organismo no que se refere a temperatura corpórea, volume sangüíneo, balanço hídrico e sono. Desta forma, é simples compreender que os peptídeos e os hormônios secretados por glândulas como hipófise e adrenal sejam intensamente influenciados pelo ritmo circadiano.

Alguns hormônios sofrem influência, ora do sono ora do relógio biológico, via secreção de melatonina. A transição do estado de vigília para o sono está associada com mudanças fisiológicas importantes do sistema endócrino, como um mecanismo adaptativo para redução da atividade orgânica no período da noite.

O mais conhecido ritmo circadiano envolve ACTH e cortisol, com picos entre 4 e 6h e entre 6 e 9h da manhã, respectivamente. Desta forma, ambos os hormônios são também secretados em pulsos a cada 30-60 minutos, embora a freqüência e a amplitude destes pulsos sejam mais elevadas no período da manhã.

O mecanismo que envolve este ritmo circadiano está relacionado não somente a uma ritmicidade inerente à atividade secretória do CRH (hormônio liberador de corticotrofina) ao ciclo dia e noite, mas também à ritmicidade própria da glândula. Por exemplo, o pico secretório de ACTH ocorre entre 6 e 8 horas de sono, e o pico de cortisol surge em seguida, após o despertar.

A adrenal é uma das glândulas que mais sofre esta influência. Dependendo de variáveis, dentre elas o estado emocional e principalmente do ciclo sono-vigília, os hormônios adrenais têm sua secreção modificada de forma decisiva para a homeostase orgânica.

Estudos comprovam uma interação bidirecional entre o eletroencefalograma durante os estágios do sono e a secreção de CRH-ACTH-cortisol. Foi evidenciado que a fase inicial do sono, caracterizada pelo predomínio de ondas lentas, influencia negativamente a resposta da hipófise e da adrenal ao CRH na secreção do ACTH e cortisol, respectivamente. Esta influência não parece ocorrer nos outros estágios do sono; ao contrário, a freqüência, a duração, a densidade e a latência das outras fases do sono, principalmente a REM, é que sofrem influência dos níveis de cortisol.

Estudo realizado por Axel Steiger, em 2002, demonstrou que a administração de ACTH e cortisol em indivíduos saudáveis reduziu substancialmente o tempo de sono REM e enfatizou a hipótese de que um aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal nas primeiras horas da manhã, durante os últimos episódios REM, seria o estopim para o espontâneo despertar matinal.

Os estados depressivos e a idade avançada alteram o marcapasso circadiano da secreção dos hormônios adrenais, principalmente do cortisol. Seus níveis aumentados influenciam o ciclo sono-vigília, superficializando o sono, alterando-lhe as fases e diminuindo o tempo e a qualidade de sono REM. Além disso, hormônios adrenais, como pregnenolona, progesterona, 17-OH-esteróides, dehidroepiandrosterona e alopregnanolona, interagem com receptores gabaérgicos de forma ainda não bem elucidada, provocando efeitos característicos no eletroencefalograma durante o sono.

Conforme demonstrado, as evidências apontam não somente para um importante ritmo circadiano controlador principalmente da secreção de melatonina e cortisol, mas também para uma nítida influência do período do sono no controle da secreção dos hormônios adrenais.

Finalmente, devemos lembrar que eventos relacionados ao estresse, como trauma, cirurgia, hipoglicemia e exercícios, podem temporariamente afetar a secreção de cortisol via sinalização do sistema nervoso central, resultando em aumento ou redução da produção de CRH e, conseqüentemente, numa modificação no ritmo circadiano da secreção de cortisol.

Gônadas

As gônadas, glândulas responsáveis pela secreção de hormônios que conferem as características sexuais masculinas e femininas, assessorando a reprodução, sofrem também a influência de um ritmo biológico circadiano de produção. Acreditava-se que este ritmo fosse controlado apenas pela variável secreção pulsátil de gonadotrofinas hipofisárias que, por sua vez, estariam vinculadas ao relógio biológico, via melatonina, influenciada pela quantidade de luz externa ambiental.

Por isso, alguns estudiosos pensavam que, em países nórdicos, a maior privação de luz solar pudesse influenciar a idade de início da puberdade. Esta se desenvolveria mais tardiamente quando comparada a crianças oriundas de países tropicais, onde existiria maior exposição à luz solar, maiores níveis de melatonina e, conseqüentemente, maior impacto na secreção e ritmicidade das gonadotrofinas e hormônios sexuais.

Porém, com os avanços dos estudos em Cronobiologia, foi demonstrado que este não seria o único mecanismo a influenciar a secreção dos diversos hormônios que obedecem a um ritmo biológico de produção. O período noturno, no qual passamos a maior parte dormindo, é fase do dia de grande importância na manutenção do ritmo de nossos relógios biológicos, uma vez que a secreção dos hormônios gonadais, por exemplo, interferem e sofrem interferência com as fases do sono.

A testosterona obedece a uma secreção bimodal durante as 24 horas. O primeiro pico é por volta das 8h e, o segundo, por volta das 20h. A causa deste pico bimodal ainda não foi bem esclarecida. Parece haver associação do ritmo noturno do sono (ciclos REM e não-REM) com os níveis de testosterona liberados à noite. Esta associação varia diretamente de acordo com a qualidade e eficiência do sono, a latência do sono REM e o número de episódios de sono REM.

Recentemente, foi demonstrado que os níveis de testosterona no período noturno aumentam progressivamente: inicia-se uma curva ascendente a partir dos primeiros minutos de sono; atinge-se um platô aproximadamente aos 90 minutos, coincidindo exatamente com o primeiro episódio do sono REM; e faz-se o primeiro pico cedo, pela manhã (aproximadamente às 8h) em um indivíduo saudável.

Nos Gráficos 1 e 2, pode-se comparar a secreção da testosterona de um sono fragmentado e de um sono ininterrupto, alcançando-se a fase REM.

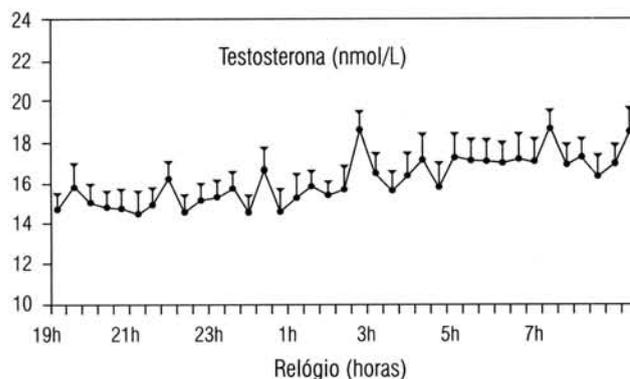
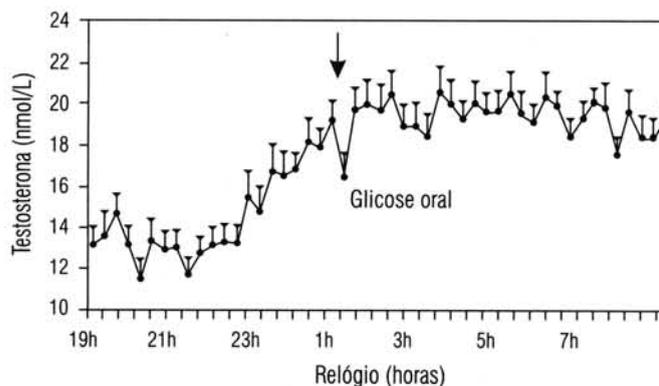
Gráfico 1 – Curva de secreção de testosterona de um homem normal durante o sono fragmentado

Fonte: Luboshitzky, R. et al. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J .Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 1134-1138, 2001.

Gráfico 2 – Curva de secreção de testosterona de um homem normal durante o sono contínuo

A marcação significa o primeiro ciclo REM.

Fonte: Luboshitzky, R. et al. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 1134-1138, 2001.

Vários autores tentam explicar o fato com algumas considerações. No período noturno, ocorre aumento da resposta das células de Leydig ao LH, aumento dos níveis de fatores gonadais intrínsecos como a β inibina, além de fluxo sangüíneo testicular aumentado no período do sono.

Alguns estudiosos tentaram demonstrar que a mudança da postura ereta para a posição supina no período do sono provocaria aumento da saturação das proteínas ligadoras da testosterona, que é seguido pelo aumento de sua secreção pelas gônadas e pela elevação dos níveis plasmáticos desta substância no período noturno. Os autores também sugerem que o aumento da secreção de cortisol nas primeiras horas da manhã elevaria a competição pelo sítio de ligação à albumina, aumentado-se a fração livre de ambos os hormônios.

Após essas descobertas, confirmou-se a hipótese de que os níveis dos hormônios sexuais também sofrem influência das fases do sono, e não apenas de um padrão circadiano *per se*. Isto foi demonstrado principalmente ao se tentar reproduzir, sem sucesso, os efeitos com a infusão aleatória de melatonina na tentativa de mimetizar o relógio biológico.

Por outro lado, poucos estudos testaram a relação entre hormônios ovarianos, estrogênio e progesterona, com os padrões e duração do sono. Alguns autores afirmam a relação positiva entre os níveis maiores de FSH e a duração do sono.

Outros estudos demonstram haver um pico diurno de secreção estrogênica em meninas pré-púberes comparativamente menor do que aquele observado em meninas no início do desenvolvimento puberal. Provou-se haver variação circadiana com picos hormonais entre 11h e 14h nas pré-púberes, e entre 4h e 10h nas que se encontravam em puberdade. Este último pode ser explicado pelo aumento da síntese e secreção de testosterona pelos ovários, aromatizável a estrogênio, em resposta ao LH puberal.

Portanto, o sono não parece ser fator modificador direto da secreção estrogênica e/ou progesterônica na fase pré-puberal ou puberal; porém, estudos comprovam que a reposição hormonal nas mulheres pós-menopausa melhora de forma significa o padrão e a qualidade do sono nesta fase.

REGULAÇÃO DO APETITE

Atualmente, aceita-se a existência de um sistema psicobiológico dividido em três níveis de operação (o psicológico e comportamental, o fisiológico e metabólico periférico e o de interações metabólicas com neurotransmissores cerebrais), formando uma rede de interações para o controle do apetite. A sincronia dos eventos nos três níveis reflete-se na atividade cerebral representada pela motivação ou abstenção para a alimentação.

Um grande número de neurotransmissores, neuromoduladores, vias e receptores representam uma complexa atividade neuroquímica central sobre a expressão do apetite.

Leptina

A leptina é uma substância protéica codificada pelo gene *ob* que atua no hipotálamo regulando o processo da fome e que participa também do metabolismo energético orgânico.

Estudos recentes em homens normais sugerem haver um aumento de sua concentração plasmática durante o período noturno. Porém, não foi demonstrado o efeito independente do ritmo circadiano de secreção, uma vez que seus níveis sofrem grande influência do número de refeições realizadas durante o dia, assim como da quantidade de horas de sono tanto no período diurno quanto noturno.

Existem evidências de que o indivíduo obeso portador da 'síndrome do comer noturno' (*night-eating syndrome*) tem níveis diminuídos de leptina durante o período de sono noturno. O que ainda não se sabe ao certo é se este fato seria uma das causas ou uma das conseqüências desta síndrome.

Alguns estudiosos vêm tentando demonstrar que o sono é um regulador fisiológico dos níveis plasmáticos de leptina, e como esta substância participa da regulação do apetite indivíduos com distúrbios crônicos do sono estariam mais sujeitos ao aumento do apetite principalmente à noite. Esta substância atuaria talvez como mais um fator causal na incidência da obesidade neste grupo de indivíduos.

Adiponectina

A adiponectina é uma substância produzida e secretada somente pelos adipócitos diferenciados e apresenta papel importante nos níveis de sensibilidade à insulina. Sua secreção parece obedecer a um padrão de pulsatilidade circadiana, com decréscimo durante a noite e pico máximo nas primeiras horas da manhã, duas horas após o cortisol. Este fato tem sido amplamente estudado no que diz respeito ao

metabolismo glicídico e à sensibilidade à insulina no decorrer do dia, porém maiores evidências ainda são necessárias para a conclusão do assunto.

METABOLISMO GLICÍDICO

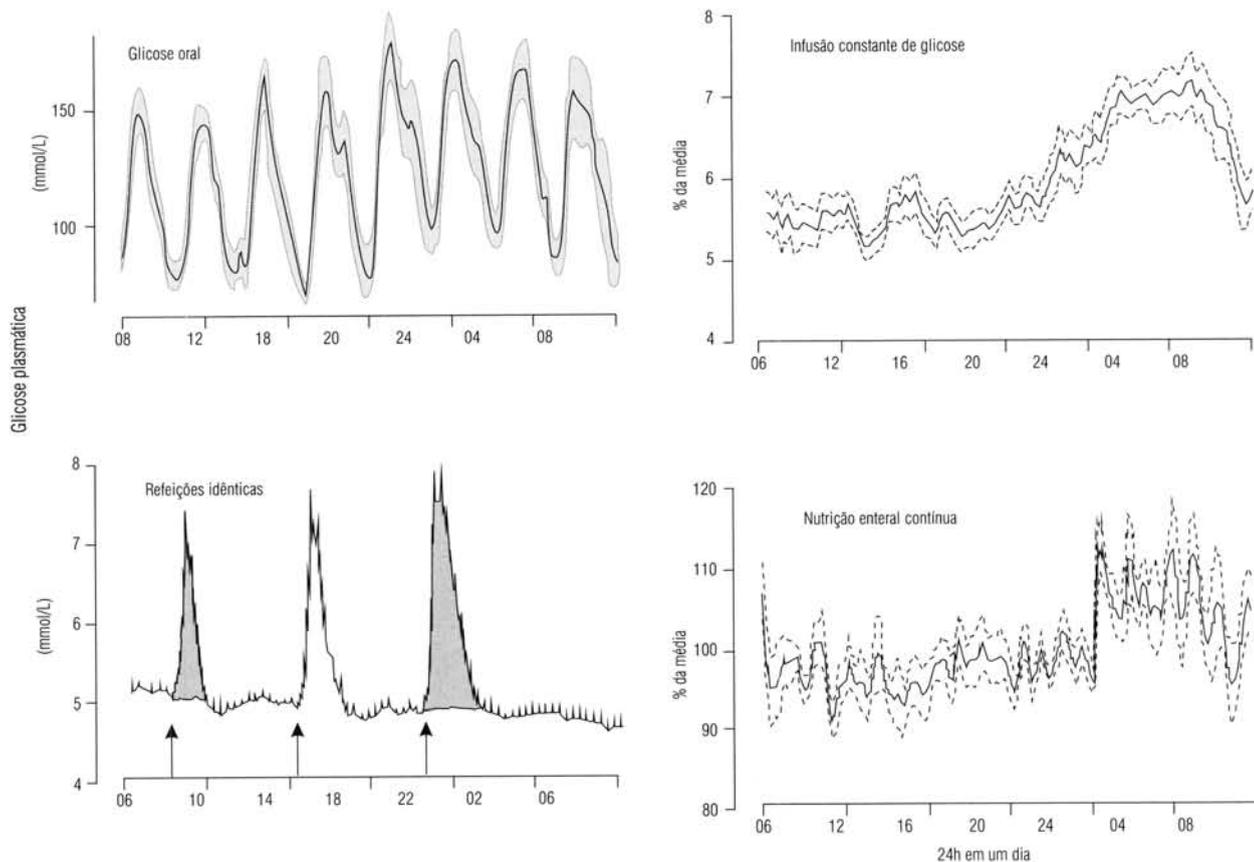
Muitos estudos conseguiram documentar as grandes variações da glicemia de acordo com a hora do dia e com o ciclo sono-vigília. Em pessoas sadias, a utilização da glicose tanto em nível periférico como central, a secreção de insulina e a sensibilidade à insulina estão intimamente vinculados tanto aos efeitos do ciclo circadiano intrínseco como às alterações do sono. Estes efeitos parecem estar presentes não só no indivíduo jovem e saudável como também nos obesos, nos idosos e, principalmente, nos diabéticos. Porém, nestes últimos, observamos uma inversão do padrão metabólico glico-insulínico ao longo do dia.

A tolerância à glicose sofre grande variação no decorrer do dia. Isto foi demonstrado quando se comparou teste oral de tolerância à glicose (TOTG), realizado no período da manhã, com teste realizado no final da tarde e início da noite. Constatou-se que, em um grupo de indivíduos, as concentrações plasmáticas de glicose, duas horas após ingestão de 75 g de glicose oral, foram 30-50 mg/dl maiores no início da noite do que no período da manhã.

Estudos realizados com infusão contínua de glicose endovenosa (5 g/kg/24h) e com nutrição integral contínua mostraram, em ambas as situações, progressiva queda da tolerância à glicose ao longo do dia, com maiores valores encontrados imediatamente antes da hora de dormir, na metade do sono e antes do amanhecer, progressivamente, independente da forma de administração ou das alterações no nível de atividade física. Estas alterações chamaram atenção para um efeito de ritmicidade circadiana no metabolismo dos carboidratos, e deram origem ao termo *afternoon diabetes* (Gráfico 3).

O nível da glicemia em jejum durante o período noturno (sono) se mostrou estável em comparação com a queda de pelo menos 10-20 mg/dl no jejum feito durante o dia, mesmo com abstenção de atividades físicas. Alguns mecanismos observados durante o sono noturno e que serão explicados a seguir, contribuem para a estabilidade dos níveis da glicemia durante o sono, dando origem ao provérbio francês: *Qui dort, dine.* O aumento dos níveis noturnos de leptina tem sido recentemente estudado como explicação para a supressão do apetite durante o período do sono noturno, fato que não parece ocorrer com os obesos portadores da 'síndrome do comer noturno'.

Foi observada, nas últimas horas de sono noturno, uma pequena elevação na secreção e/ou concentração de insulina diante de um nível constante de glicose. Este achado foi interpretado como um indicador de maior secreção desse hormônio nas primeiras horas da manhã do indivíduo jovem e saudável. O fenômeno do alvorecer (*dawn phenomenon*) – aumento dos níveis de glicose ou das necessidades de insulina – parece ocorrer com menor magnitude, mesmo em indivíduo não diabético.

Gráfico 3 – Variações da glicose sanguínea em 24 horas em resposta à glicose oral (50 g a cada 3 horas), refeições idênticas, infusão constante de glicose e nutrição enteral contínua

Fonte: Cauter, E. V.; Polonsky, K. S. & Scheen, A. J. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocrine Reviews*, 18(5): 716-738, 1997.

Porém, nenhum estudo sobre esse fenômeno foi realizado com uso de polissonografia para evidenciar o controle do sono-vigília nos indivíduos não diabéticos.

Para definir o controle do ritmo circadiano (efeito intrínseco do horário do dia) e o efeito dependente do sono *per se* nas variações da glicemia durante as 24 horas, foram elaborados protocolos experimentais que demonstraram haver grande superposição dos efeitos do ritmo circadiano e do período do sono (Gráficos 4 e 5).

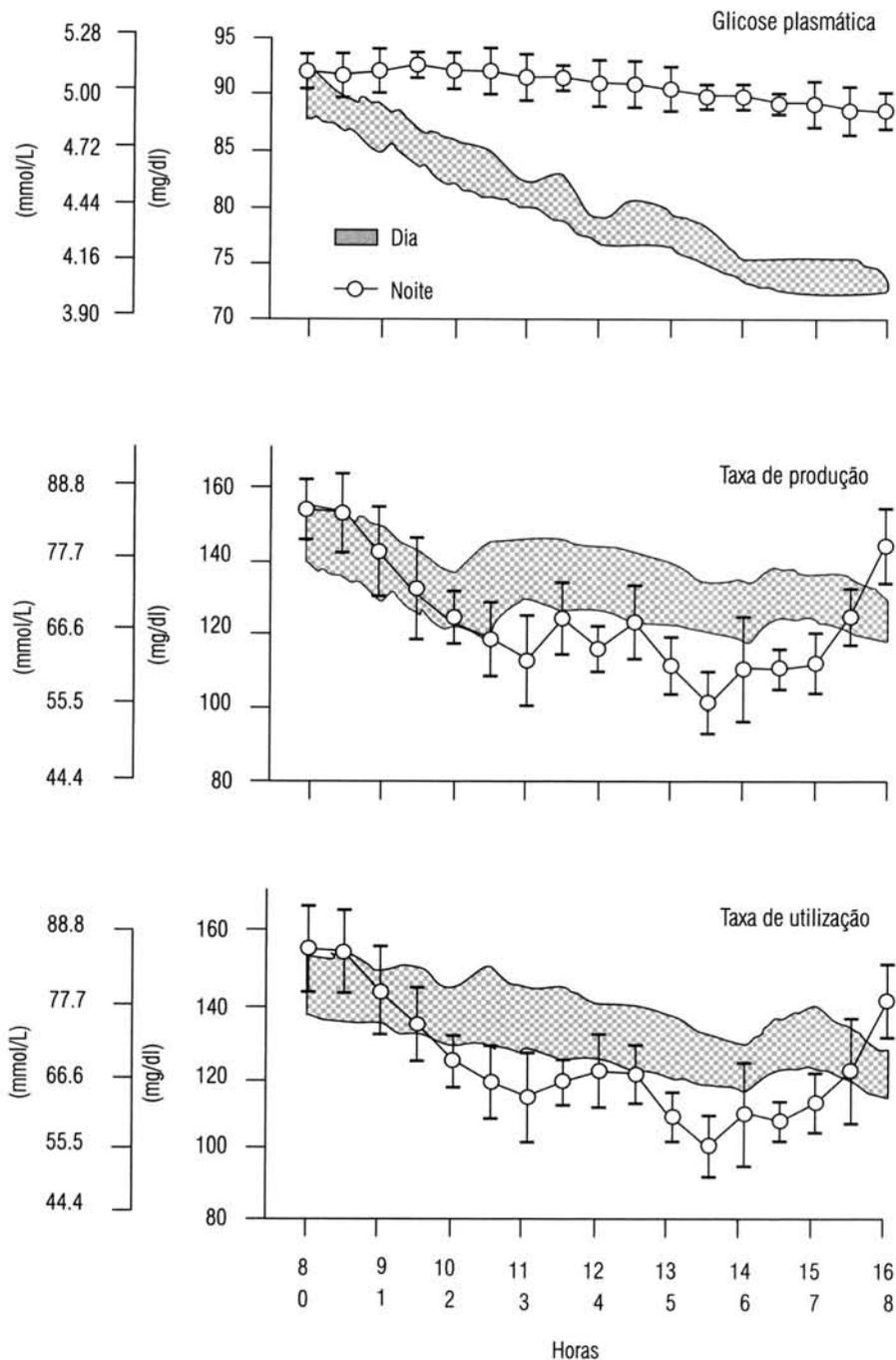
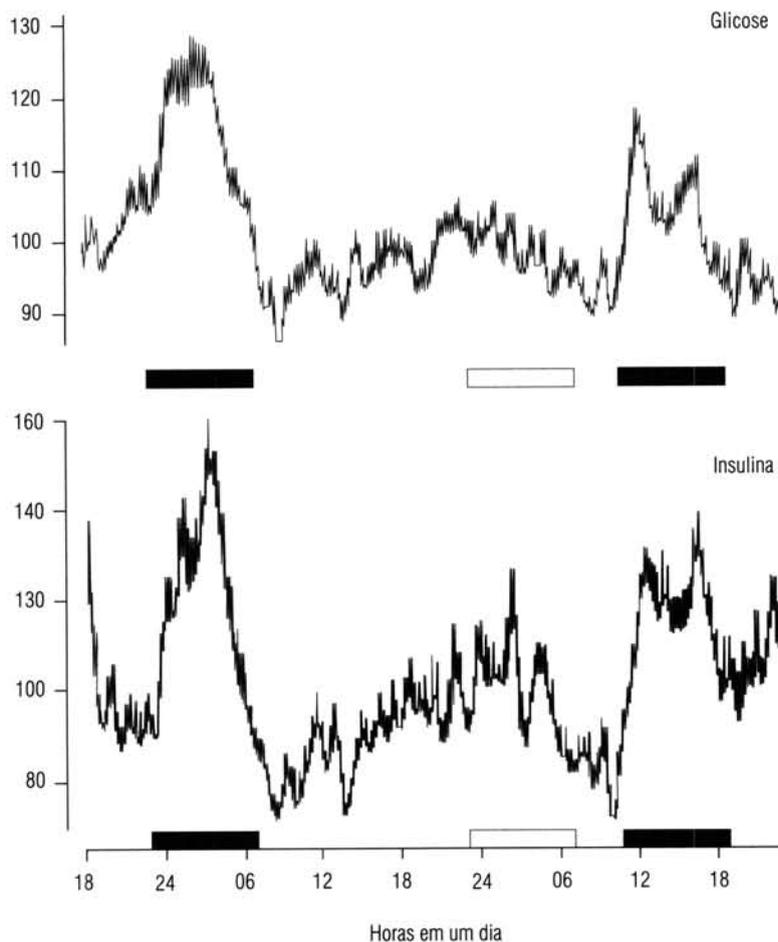
Gráfico 4 – Padrões em 24 horas de glicose sangüínea e produção de glicose, respectivamente, em indivíduos normais com direito a dormir no período de 00h 30min até 7h e mantidos acordados durante o período diurno

Fonte: Cauter, E. V; Polonsky, K. S. & Scheen, A. J. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocrine Reviews*, 18(5): 716-738, 1997.

Gráfico 5 – Padrões médios de glicose plasmática e taxa de secreção de insulina em um grupo de oito indivíduos recebendo infusão de glicose plasmática constante por 57 horas e estudados durante 53 horas que incluíram 8 horas de sono noturno, 28 horas de privação de sono e 8 horas de sono diurno

Para eliminar os efeitos de variações interindividuais sobre a glicemia média, insulina e taxa de secreção de insulina (ISR) no grupo padrão, os valores individuais foram expressos em porcentagens sobre a média, e valores absolutos, correspondendo a 100%, foram indicados em escalas ordinais. As barras em preto representam os períodos de sono, e as barras sombreadas representam os períodos de privação de sono notruno.

Fonte: Cauter, E. V; Polonsky, K. S. & Scheen, A. J. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocrine Reviews*, 18(5): 716-738, 1997.

No Gráfico 5 observamos que tanto a glicemia quanto a resistência insulínica são muito maiores durante o sono, sofrendo queda nas primeiras horas da manhã. Porém, quando os indivíduos são acordados durante a noite, a glicemia e a resistência insulínica também se mostram maiores, mas não nas mesmas proporções de um sono ininterrupto.

Resumindo: em um indivíduo saudável, as evidências apontam para uma diminuição da utilização periférica da glicose, diminuição da sensibilidade à insulina e

secreção inapropriadamente menor desta, causando diminuição da tolerância à glicose, nas últimas horas da tarde e início da noite.

Estes fatos causaram investigações sobre um suposto controle neuroendrócrino da variação da tolerância à glicose, relacionando-a com o marcapasso circadiano na secreção dos hormônios contra-reguladores como catecolaminas, glucagon, GH e cortisol.

Em indivíduos jovens e saudáveis, os níveis de adrenalina, GH e glucagon não sofrem grandes variações diárias. Em contrapartida, os níveis plasmáticos de cortisol estão intimamentes relacionados com o período do dia, com pico pela manhã, concentrações mínimas à tarde e concentrações quiescentes à noite. Pouco se conhece sobre as complexas interações do cortisol e da regulação do metabolismo glicídico ao longo do dia, já que estudos nesta área foram contraditórios. A coincidência entre o aumento dos níveis de cortisol pela manhã, associado ao controverso aumento da sensibilidade à insulina neste período, teria explicação no fato de que a ação do cortisol somente se manifestaria após 4 a 6 horas, permitindo a ação matutina da insulina sem a sua interferência. Esta parece ser a etiologia para uma ótima tolerância à glicose ou mínima secreção de insulina nas primeiras horas da manhã no indivíduo saudável.

O Gráfico 4 demonstra os níveis de glicose, secreção insulínica, níveis de GH e suas relações com estágios do sono. Isto foi observado após 8 a 10 horas de infusão contínua de glicose 5g/kg/24h em dois grupos, em que um foi mantido acordado durante a noite e o outro permaneceu dormindo.

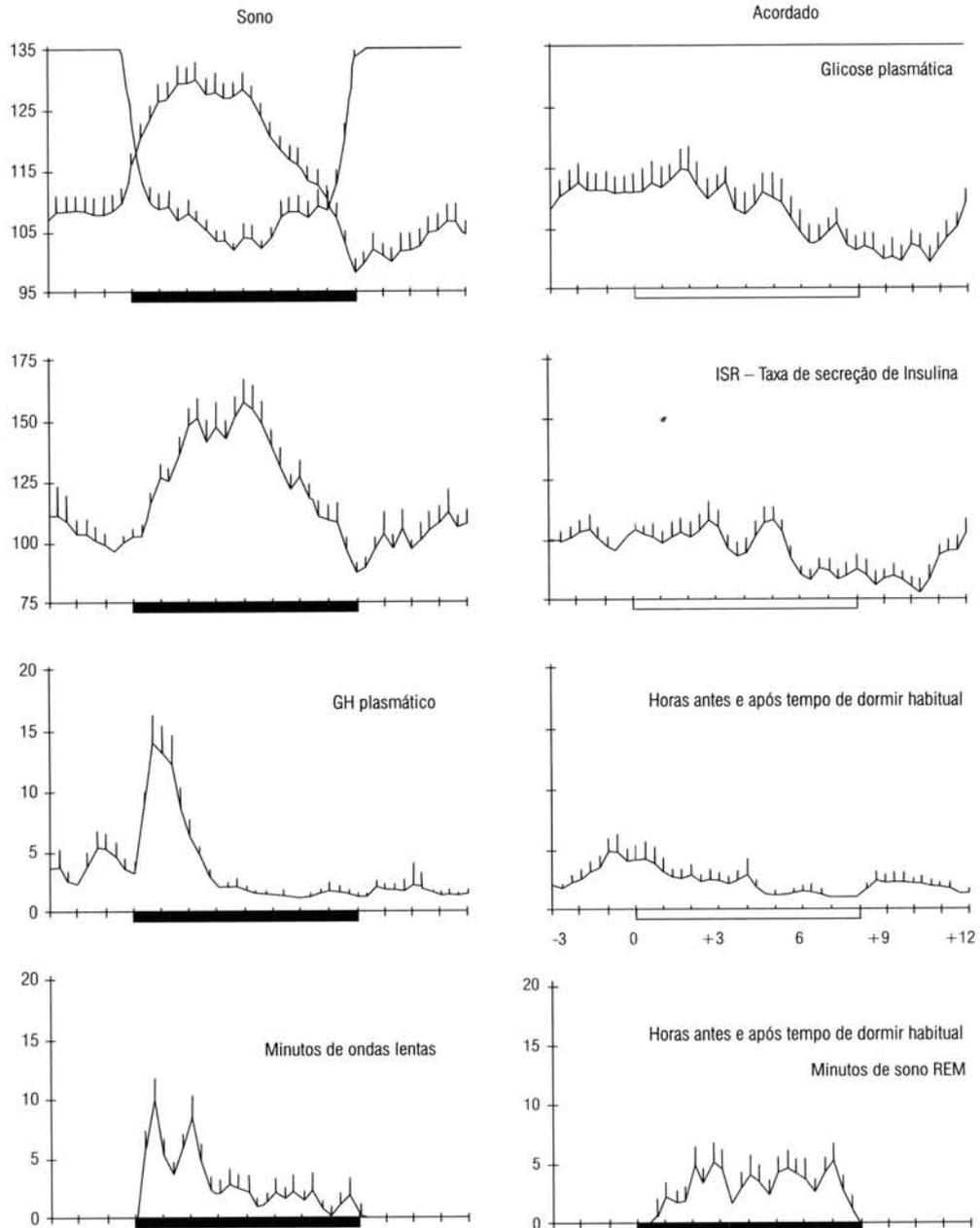
O início do sono e a sua primeira metade foram acompanhados de grande elevação na glicemia, a qual foi seguida após 10 minutos de aumento próximo de 50% da resistência insulínica. Estas alterações mostraram correlação com a predominância do estágio REM do sono (Gráfico 6).

A utilização de tomografia com emissão de pósitrons comprovou que ocorre diminuição de 30 a 40% na utilização da glicose em nível cerebral durante os estágios 3 e 4 do sono. Assim, o estágio não-REM contribui com dois terços desta queda. O outro terço reflete a utilização periférica que se mostra alterada por provável diminuição do tônus muscular e da secreção de GH nas primeiras horas do sono, parecendo contribuir ainda mais para a menor utilização da glicose neste período, mantendo seus níveis estáveis.

No Idoso

O padrão metabólico de tolerância à glicose não sofre grandes variações durante a senilidade.

Devido às diferenças nos hábitos diários dos idosos, principalmente na alteração dos padrões de sono como dormir e acordar mais cedo (diminuição dos estágios 3 e 4 com redução da captação de glicose), ocorrem mudanças dos padrões secretórios de GH e cortisol, assim como da temperatura corporal e dos níveis diários de melatonina,

Gráfico 6 – Padrões médios das concentrações de glicose plasmática, taxa de secreção de insulina (ISR), e hormônio de crescimento (GH) observados durante infusão constante de glicose no período noturno (painéis à esquerda) e privação noturna do sono (painéis à direita)

Para eliminar os efeitos de variações interindividuais sobre ISR no grupo padrão, os valores individuais foram expressos em porcentagens sobre a média no período antes do sono ou 23h. Sono de ondas lentas (SW). As barras em preto representam os períodos de sono, e as barras em aberto (sem preenchimento) representam os períodos de privação de sono noturno. Sono foi monitorado por polissonografia e os estágios de vigília estão representados pelas linhas pontilhadas nos painéis superiores.

Fonte: Cauter, E. V.; Polonsky, K. S. & Scheen, A. J. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocrine Reviews*, 18(5): 716-38, 1977.

Ainda poucos estudos mostraram a correlação destes fatos com a diminuição da tolerância à glicose no idoso, mas parece que, mesmo em condições dietéticas ideais e sem história familiar de *diabetes mellitus* tipo 2 na família, o indivíduo idoso tem tolerância aos carboidratos diminuída em relação aos adultos.

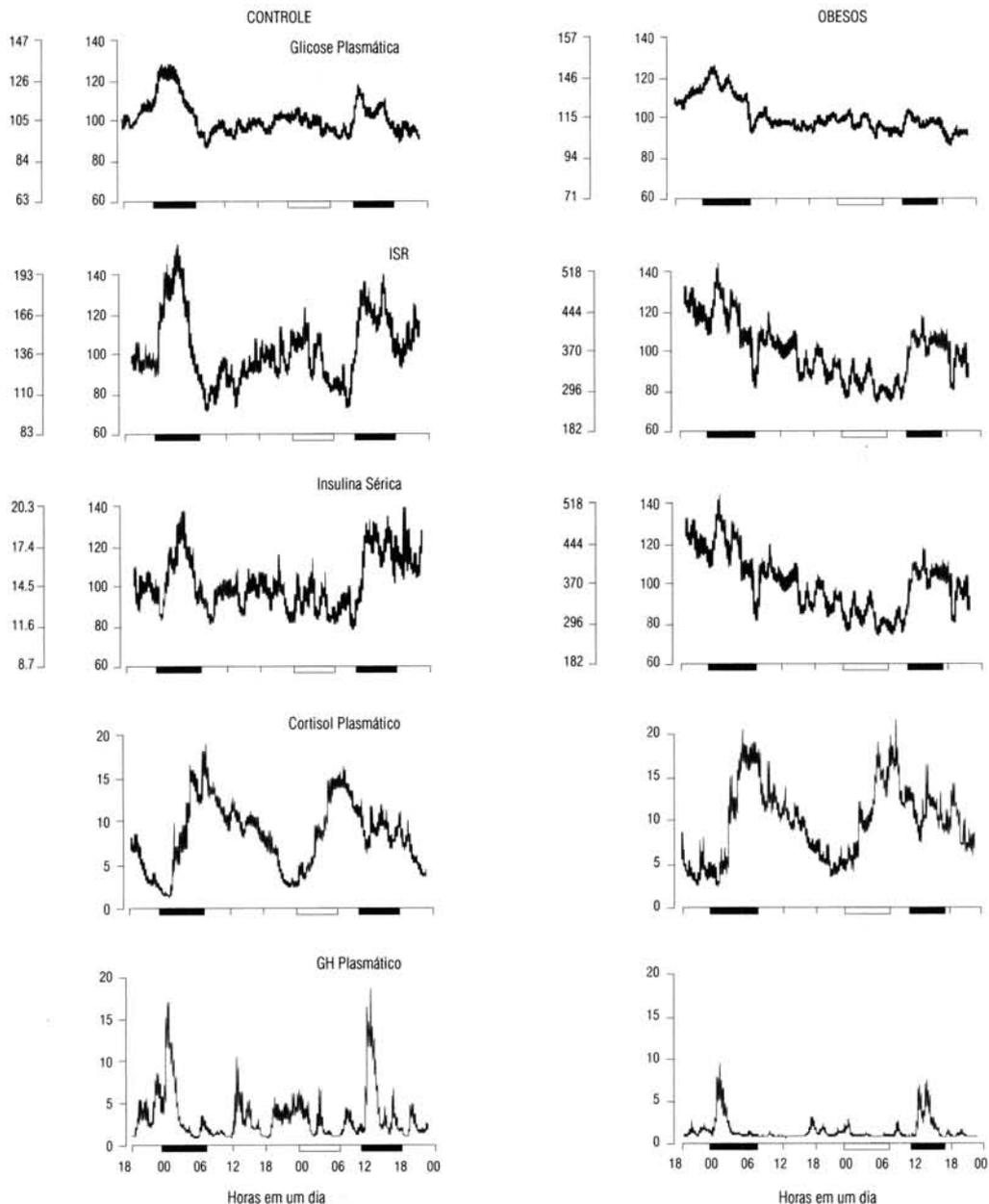
No Obeso

Nos casos de obesidade comprovada, muitos estudos examinaram a média de concentração da glicose e da insulina após as refeições em diferentes horas do dia.

Surpreendentemente, a tolerância à glicose ao longo do dia foi inversamente proporcional ao grau de obesidade. Ao contrário do que se observou nos indivíduos jovens com índice de massa corpórea normal, a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose não sofreram as alterações esperadas com o entardecer, havendo apenas um declínio na resposta da célula β à secreção insulínica nas últimas horas do dia.

Esta situação foi confirmada com estudos utilizando como controle um grupo de pessoas não obesas e um grupo de indivíduos obesos recebendo glicose sob infusão venosa contínua. Monitorizados os níveis de insulina e glicemia a cada quatro horas, observou-se que o grupo de indivíduos obesos não sofreu alterações significativas da glicemia, apesar de discreta diminuição da secreção insulínica ao longo do dia. Assim, evidenciou-se um padrão inverso em relação ao adulto jovem com peso normal, em que a tolerância aos carboidratos diminuiu com o decorrer das horas.

Porém, quando existe associação de obesidade com a síndrome da apnéia do sono e com a síndrome do comer noturno, situações estas mais prevalentes na população obesa, ocorrem mudanças no metabolismo glicídico. Parece haver uma associação independente entre a incidência destas síndromes com os níveis de insulina de jejum. Alguns estudos demonstraram que durante a apnéia do sono ocorre marcada queda na secreção noturna de GH com reflexo na secreção insulínica, principalmente no período da manhã. Isto poderia ser uma possível explicação para a falha de supressão da secreção insulínica que ocorre nos indivíduos obesos durante as últimas horas de sono e primeiras horas da manhã. Isto está associado ao fato de que o aumento dos níveis de insulina seria diretamente proporcional ao grau de insulino-resistência que ocorre nessa população (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Padrões médios da glicose plasmática, taxa de secreção de insulina (ISR), insulina sérica, cortisol plasmático e concentrações de hormônio de crescimento (GH) plasmáticos nos grupos de nove indivíduos obesos e nove magros de controle

Para eliminar os efeitos de variações interindividuais sobre a glicemia média, insulina e ISR no grupo padrão, os valores individuais foram expressos em procentagens sobre a média, e valores absolutos, correspondendo a 100%, foram indicados em escalas ordinais. As barras em preto representam os períodos de privação de sono noturno.

Fonte: Van Cauter, E. et al. Abdnormal temporal patterns of glucose tolerance in obesity: relationship to sleep-related growth hormone secretion and circadian cortisol rhythmicity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79(6): 1797-1805, 1994.

No Diabético

Já nos casos de *diabetes mellitus*, as alterações do ritmo circadiano do metabolismo glicídico ainda não foram tão bem estudadas quanto nos casos descritos anteriormente.

Sabe-se, até o momento, que os indivíduos diabéticos não-insulino dependentes fazem uma curva descendente nos níveis plasmáticos de glicose ao longo do dia quando se administra glicose endovenosa contínua em baixas doses. Isto é exatamente o contrário do que ocorre na população não diabética com peso normal, mas semelhante à população obesa sem diabetes.

A velocidade de infusão da glicose ao longo do dia teve de ser aumentada durante os testes realizados para que se mantivessem os níveis da glicemia constantes, mesmo com os níveis de insulina estáveis, provando a melhora da tolerância aos carboidratos no período da tarde e da noite na população diabética.

Desta forma, foi confirmado que o indivíduo diabético sofre influência das horas do dia no controle de sua glicemia, pois a sensibilidade à insulina é menor na primeira metade do dia, aumentando ao entardecer.

Hathehol, em 1924, e Moorhouse, em 1967, foram os primeiros a demonstrar a existência da elevação da glicemia no final do período de sono e primeiras horas da manhã sem que houvesse relação com as refeições ou atividade física do dia anterior. A partir de então, surgiu o conceito do 'fenômeno do alvorecer' (*dawn phenomenom*), que ocorre nos diabéticos devido às necessidades de insulina se tornarem quase 100% maiores entre 6h e 9h da manhã em aproximadamente 75% dos casos de diabetes.

Recentemente, nove estudos incluíram aproximadamente cem pacientes portadores de *diabetes mellitus* e analisaram as variações da glicemia no período noturno. Estes, diferiram quanto à idade, grau de obesidade, gravidade e duração da doença, tipo de tratamento (oral *versus* insulina), assim como na duração do jejum durante a noite. Em alguns, a última refeição foi o jantar do dia que precedeu a análise (30 horas de jejum antes da zero hora) e, em outros, a avaliação foi feita com o jantar e a ceia sendo realizados no dia da análise (3 a 4 horas antes da zero hora). As variações da glicemia, segundo a qualidade do sono, não puderam ser avaliadas pois nenhum dos protocolos utilizou gráficos de polissonografia.

Podemos constatar que, em quatro dos nove estudos, houve elevação significativa dos níveis de glicemia no meio da madrugada, entre 3h e 4h, e às 8h da manhã. Encontrou-se o maior nível plasmático no estudo em que os pacientes permaneceram 30 horas em jejum. Apesar do jejum prolongado, a glicemia plasmática parou de declinar durante o período de observação, com subseqüente aumento progressivo, alcançando um pico pela manhã (24% acima dos níveis noturnos).

A magnitude deste fenômeno parece ser maior no grupo de pacientes diabéticos tratados com dieta e hipoglicemiante oral, com mau controle glicêmico, do que no grupo de pacientes tratados somente com dieta e atividade física que se mostraram metabolicamente mais bem controlados.

O estudo em que amostras seriadas de glicemia foram colhidas em intervalos de 30 minutos entre 21h e 8h da manhã mostrou elevação importante da glicemia, que foi diretamente proporcional ao descontrole metabólico do diabetes comprovado pelos níveis aumentados da hemoglobina glicosilada.

O tratamento com insulina, assim como as diferenças na distribuição das refeições ao longo do dia, mostrou-se capaz de minimizar os efeitos do fenômeno do alvorecer na glicemia de jejum. Desta forma, no diabético, este reflete os mecanismos contra-regulatórios ativados pela condição de jejum prolongado durante as horas de sono do período noturno, associados à carência insulínica mais prevalente nos casos de diabetes descompensado.

BIBLIOGRAFIA

BORN, J. et al. Night-time plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Biol. Psychiatry*, 12: 1415-1424, 1986.

BRANDENBERGER, G. The ultradian rhythm of sleep: diverse relations pituitary and adrenal hormones. *Rev. Neurol.*, 159(Supl. 11): 6-10S, 2003.

CAUTER, E. V.; POLONSKY, K. S. & SCHEEN, A. J. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocrine Reviews*, 18(5): 716-738, 1997.

CZEISLER, C. A. & KLERMAN, E. B. Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent Prog. Horm. Res.*, 54: 97-130, 1999.

FEHM, H. L. et al. Entrainment of nocturnal pituitary-adrenocortical activity to sleep processes in man: a hypothesis. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 101(5): 267-276, 1993.

GAVIRILA, A. et al. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulation soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 88(6): 2838-2843, 2003.

KACSOH, B. *Endocrine Physiology*. New York: McGraw-Hill, 2000.

KUPFER, D. J.; BULIK, C. M. & JARRET, D. B. Night time plasma cortisol secretion and EEG sleep: are they associated? *Psychiatry Res.*, 10: 191-199, 1983.

LARSEN, P. R. et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 20.ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002.

LUBOSHITZKY, R. Endocrine activity during sleep. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 13(1): 13-20, 2000.

LUBOSHITZKY, R. et al. Relationship between rapid eye movement sleep and testosterone secretion in normal men. *J. Androl.*, 20: 731-737, 1999.

LUBOSHITZKY, R. et al. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 86: 1134-1138, 2001.

MITAMURA, R. et al. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulation hormone, and testosterone secretion before the onset of male puberty. *J. Clinical Endocrinol.*, 84(1): 29-37, 1999.

MITAMURA, R. et al. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulation hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 85(3): 1074-1080, 2000.

PINCHERA, A. et al. *Endocrinology and Metabolism. Clinical Medical Series*. Maidenhead: McGraw-Hill, 2001.

PLYMATE, S. R.; TENOVER, J. S. & BREMNER, W. J. Circadian variation in testosterone's hormone-binding globulin and calculate non-sex hormone-bonding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J. Androl.*, 10: 366-372, 1989.

RAJARATNAM, S. M. W. et al. Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-hour production of reproductive hormones. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 88(9): 4303-4309, 2003.

REDWINE, L. et al. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 85(10): 3597-4000, 2000.

SIMON, C. et al. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 83(6): 1893-1899, 1998.

SOHMIYA, M. & KATO, Y. Fluctuations of physical functions affected by sleep-awake rhythm-endocrine system. *J. Intern. Med.*, 56(2): 342-347, 1998.

SPÄTH-SCHWALBE, E. et al. Nocturnal adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep duration and decreases in association with spontaneous awakening in the morning. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 75(6): 1431-1435, 1992.

SPÄTH-SCHWALBE, E. Corticotropin-releasing hormone-induced adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep and wakefulness. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 77(5): 1170-1173, 1993.

SPIEGEL, K.; LEPROULT, R. & CAUTER, E. V. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354: 1435-1439, 1999.

STEIGER, A. Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep Med. Rev.*, 6(2): 125-138, 2002.

STEIGER, A. Sleep and endocrinology. *J. Intern. Med.*, 254(1): 13-22, 2003.

STEIGER, A. et al. Effects of hormones on sleep. *Horm. Res.*, 49(3): 125-130, 1998.

STUNKARD, A. J.; GRACE, W. J. & WOLFF, H. G. The Night-eating syndrome - a pattern of food intake among certain obese patients. *Am. J. Med.*, 78-85, 1955.

TOUZET, S. et al. Relationship between sleep and secretion of gonadotropin and ovarian hormones in women with normal cycles. *Fertil. Steril.*, 77(4): 738-744, 2002.

VAN CAUTER, E. 1991 Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J. Clin. Invest.*, 88: 934-942, 1991.

VAN CAUTER, E. et al. Abnormal temporal patterns of glucose tolerance in obesity: relationship to sleep-related growth hormone secretion and circadian cortisol rhythmicity. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 79(6): 1797-1805, 1994.

VGONTZAS, A. N. et al. Rapid Eye Movement sleep correlate with the overall activities of the hypothalamic-pituitary adrenal axis and sympathetic system in healthy humans. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 82(10): 3278-3280, 1997.

WEITZMAN, E. D. et al. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 56: 353-358, 1983.

YAMAZAKI, S. et al. Effects of aging on central and peripheral mammalian clocks. PNAS, 99(16): 10801-10806, 2002.

CRONOBIOLOGIA E NEUROLOGIA

Gerson Magalhães

INTRODUÇÃO

A Neurologia da Noite deve, sem dúvida, estudar o sono, responsável por diversos sinais positivos ou negativos que, quando bem avaliados, são importantes no diagnóstico. No sono, estão inseridos diversos ritmos envolvendo hormônios e substâncias participantes da cascata de coagulação. Além disso, em determinadas situações, a partir de posturas assumidas por quem dorme, há ocorrência de lesões por pressão sobre os nervos periféricos.

ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS

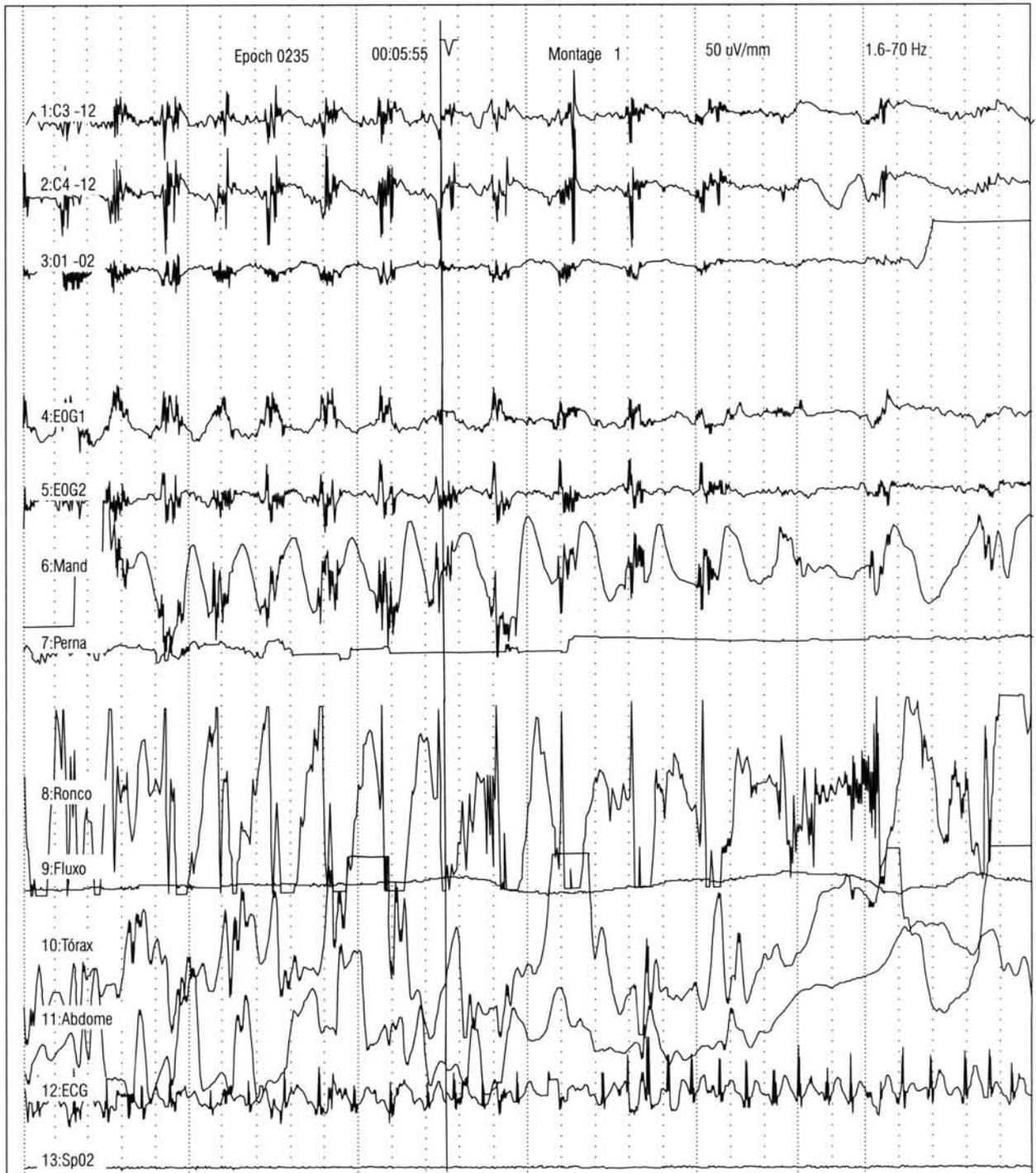
É no despertar, nas primeiras horas da manhã, que predominam os acidentes vasculares cerebrais. Diversos fatores têm sido apontados como responsáveis por esta maior incidência, tais como a elevação da pressão arterial a partir das 6 horas da manhã, o aumento do tônus simpático com mais catecolaminas e esteróides circulantes e o incremento da adesividade plaquetária relacionada com a maior excreção de tromboxano A2, diminuição da antitrombina III e redução da atividade fibrinolítica. Neste período do dia, ocorrem tanto acidentes isquêmicos como hemorrágicos. Elliot (1998) analisou 11.816 acidentes vasculares, observando que à noite havia 29% menos acidentes vasculares e que no período de 6 às 12h estavam 55% dos 8.250 acidentes isquêmicos, 34% dos 1.801 acidentes hemorrágicos e 50% das 405 isquemias transitórias. Kleinpeter, Schatzer e Böck (1995) estudaram 120 casos com hemorragias subaracnóideas, em que a hora da ocorrência pôde ser determinada. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com as cifras tensionais que apresentavam: o grupo A com 80 hipertensos e o B com 40 normotensos. Os autores

notaram preponderância das hemorragias subaracnóideas pela manhã, de 6 às 9 horas, nos hipertensos, mas não havia horário preferencial no caso dos normotensos, sugerindo a pressão arterial como gatilho importante para as hemorragias subaracnóideas.

A noite testemunha redução na incidência dos acidentes vasculares cerebrais, fato provavelmente resultante da queda da pressão arterial neste período. Porém, é preciso considerar que muitos relacionamentos sexuais são noturnos e que elevações da pressão arterial são freqüentes nestas ocasiões, quando muitas hemorragias cerebrais e subaracnóideas já foram relatadas. Ademais, há doentes que se apercebem do acometimento neurológico quando acordam, o que, sem a observação precisa do momento em que ocorreu o evento, deslocaria a maior incidência destas doenças para a madrugada. Contudo, eventos cardíacos, como crises de angina e infartos, que se manifestam claramente através da dor, também predominam nas primeiras horas da manhã, após o acordar.

CRISES CONVULSIVAS NO SONO

Segundo Janz (1962), em 45% dos pacientes, as crises convulsivas só acontecem no sono; em 21%, indiferentemente no sono ou na vigília; e, em 34%, somente na vigília. O sono não-REM é considerado convulsivante, com ênfase neste aspecto para a fase 2; por outro lado, o sono REM é importante no que concerne à generalização das descargas epilépticas que se identificariam mais facilmente neste período. As crises expõem os pacientes a aspirações de vômitos, asfixia e quedas do leito. Degen e Degen (1989) encontraram 18% de irregularidades nos EEG de epiléticos, que se elevavam a 45% no sono. A freqüência das crises é maior na primeira hora do sono, nas crises tônicas da síndrome de Lennox-Gastaut, nas crises parciais do lobo frontal e nas crises rolândicas da infância; por outro lado, são do despertar os espasmos infantis e as crises generalizadas tônico-clônicas ou mioclônicas da adolescência. Durante as crises epiléticas podem ocorrer alterações significativas no ECG, como no paciente cujo traçado sonográfico mostra crise no estágio 2 e taquicardia supraventricular após a crise (Figura 1).

Figura 1 – Alterações do ECG antes e após crise convulsiva. Em A, início da crise convulsiva; em B, crise convulsiva e artefatos no ECG; em C, término da crise convulsiva e taquicardia supraventricular (continuação)

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

Descrita por Ekbom (1944), a crise das pernas inquietas caracteriza-se por sensação de mal-estar afetando as pernas, mormente ao final do dia, quando o paciente deita-se ou senta-se para ver televisão, ou está no cinema; com a movimentação das pernas os sintomas aliviam, e, para isto, o caminhar é a solução. A síndrome pode ocorrer juntamente a neuropatias, como a urêmica, no diabetes, na carência de ácido fólico, na amiloidose, na anemia ou em outras doenças, nos últimos meses de gravidez, em situações de estresse e fadiga e, por vezes, com caráter genético autossômico dominante em certas famílias. Muitos pacientes com a síndrome têm também associados movimentos periódicos dos membros, principalmente das pernas, durante o sono. Várias medicações foram propostas, geralmente em pequenas doses, sobressaindo a L-dopa e os agonistas dopaminérgicos – pergolide, bromocriptina, pramipexol (0,125 mg, 2 a 3 vezes por dia), sendo este último bastante efetivo. Foram também utilizados benzodiazepínicos, barbitúricos e valproato. Nos pacientes que apresentam concomitantemente depressão, o bupropion pode ser prescrito porque existem relatos da síndrome relacionados com antidepressivos tricíclicos e inibidores da captação da serotonina.

MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS E O SONO

Em relação aos movimentos involuntários, cumpre considerar as estruturas responsáveis. Assim, os de origem medular, como fasciculações e mioclonias espinhais, bem como os espasmos faciais resultantes da compressão deste nervo persistem no sono. Durante o sono, desaparecem os movimentos involuntários que têm sede nos núcleos da base ou no tronco cerebral, como tremor parkinsoniano, tremor essencial, balismo, coréia, atetose, opsoclono e mioclono do palato. Já os fenômenos corticais, como as crises convulsivas focais jackinsonianas e as mioclonias corticais epiléticas, tendem a diminuir quando o paciente adormece.

Em contrapartida, o sono proporciona o surgimento de vários movimentos, como abalos mioclônicos e movimentos involuntários dos membros, principalmente os inferiores, em sua fase inicial (*predormitum*), despertando por vezes o paciente. Esses movimentos podem assumir caráter distônico (distonia paroxística noturna, que deve ser diferenciada das epilepsias do lobo frontal através do video-EEG). Cabe registrar, ainda, o bruxismo (ranger de dentes), o sonilóquio (fala durante o sono), o terror noturno, em que o paciente grita e, assustado, senta-se ao leito, e o sonambulismo, em que caminha dormindo.

Fenômenos opostos são as paralisias do sono, em que há o despertar, mas, durante alguns segundos, o indivíduo não consegue movimentar-se. Muitas vezes são fenômenos isolados, mas, em outros casos estas paralisias podem estar associadas às alucinações hipnagógicas e à cataplexia (perda abrupta do tônus com queda ao solo do paciente ou do objeto que segura), fazendo parte da tétrade da narcolepsia.

Nesta condição, surge sonolência excessiva, mas o sono é caracteristicamente iniciado pelo período REM. As paralisias do sono estão relacionadas ao desaparecimento de células hipotalâmicas produtoras de orexina (hipocretina), talvez a partir de lesões imunológicas. Para o tratamento da doença são recomendados tricíclicos, como a imipramina e cloriprimamina, inibidores da captação da serotonina, anfetamina, ritalina e, mais recentemente, o modafenil.

MORTE DURANTE O SONO

Algumas circunstâncias podem provocar a morte durante o sono. Crises convulsivas levam à queda do leito ou à aspiração de secreções; por outro lado, é no período REM que ocorrem sonhos e pesadelos, que descargas adrenérgicas significativas chegam ao coração. Estas catecolaminas acoplam-se a receptores que abrem canais de cálcio, provocando instabilidade elétrica e arritmias malignas, como taquicardia e fibrilação ventriculares, conforme observou DeSilva (1982).

Lown, Tykocinshi e Garfein (1973) monitoraram, com Holter e EEG, durante o sono, 54 pacientes portadores de arritmias e comprovaram que, em 22 casos, havia redução de 50% nas extra-sístoles ventriculares, e, em 13, supressão de 25% a 50%. Esta supressão era mais nítida nos estágios 3 e 4 do sono não-REM e não era observada no sono REM.

Finalmente, é preciso mencionar as alterações respiratórias. A morte súbita no berço é atribuída à imaturidade dos centros respiratórios. No adulto, as principais causas de apnéia são de origem periférica; como causa central, está a síndrome da praga de Ondina, assim chamada por relação com a mitologia germânica na qual conta-se que a ninfa Ondina condenou o seu amado infiel a ter de controlar para sempre funções automáticas, como a respiração, morrendo se não o fizesse. Lesões ventrolaterais do bulbo, como infartos, hemorragias, tumores e processos desmielinizantes, abolem a respiração automática, e, durante o sono, sem o auxílio de aparelhos, os enfermos param de respirar.

PARALISIA PERIÓDICA HIPOCALÊMICA

O início da doença é na adolescência, começando-se a crise na segunda metade da noite ou de manhã cedo, em geral depois de dia de muitos exercícios. A alimentação rica de carboidratos favorece os ataques, nos quais preponderam as paralisias dos membros, poupando, na maioria das vezes, os músculos oculares, da face, da deglutição e o diafragma. As deficiências motoras que duram horas são acompanhadas de fome, palpitações, sudorese, diarréia, nervosismo e fadiga; podem ocorrer também crises diurnas, relacionadas a refeições copiosas. A doença apresenta caráter autossômico dominante, tendo sido identificados defeitos em genes responsáveis por canal de cálcio na subunidade alfa 1 (cromossomo 1q32 – gen CACNA1S com perda de função) que é a causa mais freqüente, canal de sódio (cromossomo 17q23

com perda de função da subunidade α do canal) e canal de potássio (cromossomo 11q13-14 responsável pelo gene KCNE3 que codifica a subunidade beta do canal). A administração oral de potássio é recomendada durante as crises, que podem ser prevenidas com acetazolamida (250 mg/dia), hidroclorotiazida (250 a 500 mg/dia), 5 a 10 g de cloreto de potássio oral e dieta pobre em carboidratos. Com a repetição das crises, estes pacientes podem desenvolver miopatia.

PARALISIA HIPERCALÊMICA

A paralisia hipercalêmica tem início na infância com paralisias que duram menos que as crises da condição anterior. A doença apresenta caráter autossômico dominante e está relacionada a ganho de função da subunidade α do canal de sódio (cromossomo 17q23; gene SCN4A). Nela, pode coexistir miotonia. As crises podem ser prevenidas com hidroclorotiazida (250 mg) e com dieta rica em carboidratos, que promovem a migração de potássio para o interior da célula. Para a miotonia, têm sido utilizados procainamida e tocainida (400 a 800 mg), bem como mexiletine (200mg). Na vigência do ataque, é útil o gluconato de cálcio (1 a 2 g). Muito semelhante em sua sintomatologia com a hipercalêmica é a variedade normocalêmica, só que mais rara.

Nas paralisias periódicas, os doentes devem ter o potássio dosado, serem monitorizados com eletrocardiograma durante as crises, realizarem eletromiografia e, eventualmente, biópsia muscular que pode caracterizar miopatia vacuolar na forma hipocalêmica.

CÂIMBRAS

As câimbras são bastante dolorosas e ocorrem freqüentemente à noite, em indivíduos normais, principalmente quando executam contrações mais violentas das pernas e pés, em ambientes com temperaturas baixas. São mais comuns na gravidez, na vigência de desidratação e sudorese excessiva, na doença do neurônio motor, no hipotireoidismo, em polineuropatias crônicas e em pacientes submetidos à hemodiálise. Se freqüentes e intensas, estas câimbras podem ser aliviadas com sulfato de quinina (300 mg), difenidramina (50 mg), procainamida (500 mg); outros casos respondem ao tratamento com fenitoína, carbamazepina e clonazepam.

COMPROMETIMENTO DOS NERVOS PERIFÉRICOS NO SONO

Nervo Radial

A paralisia do nervo radial, também chamada de 'paralisia dos amantes', se deve à compressão do nervo radial quando há peso sobre o braço. Nela, o paciente acorda impossibilitado de estender os dedos e a mão.

Nervo Cubital

A paralisia do nervo cubital é mais comum quando as goteiras cubitais são rasas, ficando o nervo à mercê de compressões com o braço fletido. Há parestesias na borda interna da mão. Nestes pacientes, pode estar indicada a transposição do nervo, sobretudo nos casos de fraturas que comprometam o nervo neste nível. O nervo pode também estar comprometido no carpo, no túnel do cubital.

Nervo Mediano

Na síndrome do túnel do carpo, são mencionadas parestesias na borda externa da mão e dores, principalmente noturnas, no carpo e acima dele. O exame evidencia atrofia tenar, dor à flexão, extensão e percussão do carpo e parestesias no polegar, anular e médio. A síndrome aparece quando há infiltração amilóide, como no mieloma múltiplo, nos espessamentos do tecido conjuntivo, na artrite reumatóide, na acromegalia, nas mucopolissacaridoses, no hipotireoidismo e, transitoriamente, nos últimos meses da gravidez. O uso excessivo das mãos, expondo-as a traumas repetidos, é importante na etiopatogenia da condição. O tratamento cirúrgico visa descomprimir o nervo através da secção do ligamento transverso do carpo.

Nervo Ciático

A paralisia do nervo ciático poplíteo externo no nível da cabeça do perôneo leva à queda do pé, marcha escarvante e parestesias na face externa da perna e borda correspondente do pé. Os indivíduos malnutridos e emagrecidos, alcoólatras, diabéticos, renais crônicos e com síndrome de Guillain-Barré, e os pacientes em coma são particularmente sujeitos a este tipo de mononeurite. Uma forma hereditária da doença com predisposição para neuropatias de compressão foi descrita por Earl e colaboradores (1964). Sabe-se hoje que tal condição está ligada a deleções no gene que é responsável pela PMP 22 (proteína da mielina periférica 22).

CEFALALGIA 'EM SALVAS' (*CLUSTER* OU ENXAQUECA NEURÁLGICA)

A cefalalgia em salvas caracteriza-se por cefaléia unilateral, acompanhada de fenômenos como lacrimejamento e congestão nasal, ocorrendo várias vezes ao dia e com duração de 10 minutos a 2 horas. Este tipo de enxaqueca ocorre principalmente à noite, despertando o doente. Após semanas, a crise desaparece e daí o nome *cluster*, que pode ser traduzido como cefaléia 'em cacho' ou 'em penca'. Em nosso meio, recebe a denominação de 'em salvas', predominando francamente nos homens na proporção de 6:1 e, na maioria dos casos, na segunda ou terceira décadas de vida, sendo particularmente intensa. Ao contrário da enxaqueca clássica em que os pacientes procuram o repouso, nesta condição os indivíduos andam de um lado para outro, procurando alívio. O verapamil (80 a 240 mg), a prednisona (40 a 80 mg) e o

carbonato de lítio (300 a 900 mg), com dosagens procurando manter níveis abaixo de 1 mg/l, são terapêuticas recomendadas.

DORES DE DENTE

Dores de dente, em geral pulsáteis, piorando com a exposição ao calor ou frio e com a percussão sobre o dente em questão, são caracteristicamente mais intensas à noite, quando os estímulos são menores e maior é o silêncio. Em geral, elas não permitem que o paciente durma, tendo que recorrer a analgésicos.

LESÕES EXPANSIVAS

As cefalalgias fazem parte dos sintomas das lesões expansivas intracranianas (tumores, abscessos, hematomas) e costumam intensificar-se à noite. Lundberg (1960) registrou as pressões intracranianas e descreveu as chamadas ondas A, B e C; as ondas B estão relacionadas à respiração e as C são balísticas. Nos casos de hipertensão intracraniana, são importantes as ondas A que apresentam flutuações rítmicas a cada 15 a 30 minutos e períodos de grande elevação, nos quais surgem os *plateaux*, com pressões de até 100 mmHg. Estes *plateaux* parecem estar ligados à queda da pressão arterial, fato usual à noite.

CEGUEIRA NOTURNA

A cegueira noturna surge em condições de baixa luminosidade. É sintoma de degeneração pigmentar da retina, sendo também observada em situações de fadiga e exaustão, na icterícia, no alcoolismo, na doença mitocondrial de Leber e na xeroftalmia por carência de vitamina A.

ANOSMIA

A anosmia é observada após traumatismos de crânio que fraturam a lâmina cribriforme do etmóide por onde passam as pequenas fibras olfativas. Também é freqüente com os meningeomas da goteira olfativa, com os aneurismas da artéria comunicante anterior e das cerebrais anteriores, com o fumo excessivo e com o uso de anfetamina e cocaína. No que diz respeito à Medicina da Noite, cumpre alertar os pacientes com anosmia que, antes de deitar, verifiquem os botões de gás dos aquecedores e fogões de suas habitações.

PERDA DOS RITMOS CIRCADIANOS (INSÔNIA FAMILIAR MALIGNA)

Nesta enfermidade, uma das encefalopatias relacionadas à transformação do príon N normal em príon patológico do tipo S, a característica é a insônia. As lesões de espongiose predominam no tálamo e, com o tempo, os pacientes apresentam alu-

cinações, estupor e, finalmente, coma. Distúrbios motores, como ataxia, disartria e sinais piramidais, fazem-se presentes.

LESÕES HIPOFISÁRIAS E HIPOTALÂMICAS

Tais lesões podem desorganizar o ritmo circadiano normal da produção de diversos hormônios, seja por carência, seja por excesso de hormônios hipofisários ou de fatores liberadores hipotalâmicos. Isto é observado com freqüência nos adenomas hipofisários, nos craniofaringeomas, nos meningeomas da clinoíde anterior, nos aneurismas gigantes da região, nas apoplexias pituitárias, na síndrome de Sheeham da gravidez e nos tumores hipotalâmicos. Nas hemorragias subaracnóideas, alteram-se, com freqüência, o ritmo da produção de vasopressina e o fator natriurético, responsáveis por alterações no nível sangüíneo do sódio.

BIBLIOGRAFIA

DEGEN, R. & DEGEN, H. E. Sleep deprivation in epileptology. In: DEGEN, R. & NIEDERMEYER, E. (Eds.) *Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation*. Amsterdam: Elsevier Pub., 1989.

DESILVA, R. A. Central nervous system risk factors for sudden death. *Annals New York Academy of Sciences*, 142-159, 1982.

EARL, C. J. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Q. J. Med.*, 33: 481-488, 1964.

EKBOM, K. A. Asthenia crurum paresthetica (irritable legs). *Acta Med. Scand.*, 118: 197-209, 1944.

ELLIOT, W. J. Circardian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke*, 29: 992-996, 1998.

JANZ, D. The grand mal epilepsis and the sleeping waking cycle. *Epilepsy*, 3: 69-109, 1962.

KLEINPETER, G.; SCHATZER, R. & BÖCK, F. Is blood pressure really a trigger for circardian rhythm of subarachnoid haenorrhage? *Stroke*, 10(26): 1805-1810, 1995.

LOWN, B.; TYKOCINSHI, M. & GARFEIN, A. Sleep and sleep ventricular premature beats. *Circulation*, 48: 691-701, 1973.

LUNDBERG, N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiat. Scand.*, 36(Supl. 149): 1-193, 1960.

CRONOBIOLOGIA E PSIQUIATRIA

Adolpho Hoirisch

INTRODUÇÃO

As belas noites fazem os belos dias
Eugène Scribe

O estudo dos processos orgânicos revela que os ritmos biológicos correspondem a variações periódicas previsíveis no tempo. O estudo em apreço, a Cronobiologia, ganhou força a partir de 1950. Multiplicaram-se os pesquisadores e hoje as atenções já se concentram na Cronofisiologia, na Cronopatologia e na Cronofarmacologia, para não citar outras áreas de superposição das ciências médicas.

Preliminarmente, convém assinalar que não se pode confundir o tema em questão com o que se denominou 'biorritmo'. Sob este título, pretendeu-se dar roupagem científica a assertivas que não resistem a críticas superficiais. A teoria dos biorritmos sustentava a existência de três ciclos com períodos fixos, que, partindo da data do nascimento, repetir-se-iam por toda a vida da pessoa. Falava-se de período de 23, 28 e 33 dias, e as dimensões seriam o estado físico, o emocional e o intelectual. Gráficos mostravam os altos e baixos desses três estados, porém em pouco tempo tais idéias foram tragadas pelo descrédito – não resistiram à prova da realidade.

Feita esta pequena digressão, podemos voltar ao tema principal: a existência dos relógios biológicos. Sabe-se da evidência de vários ritmos, cabendo citar em primeiro lugar o circadiano (em torno de um dia), isto é, aquele que dura 24h ± 4h. Este, por sua vez, comporta duas variantes: o ritmo ultradiano (menor que 20h ou mais de um ciclo em 24h) e o ritmo infradiano (maior que 28h ou menos de um ciclo a cada 24h). Simplificando: a cada nascer do Sol, completa-se o dia.

Há, destarte, a caracterização do dia solar, mas também pode seguir o modelo das estrelas – dia sideral.

Em verdade, é o dia solar que se reveste de maior importância para os seres vivos. Evidentemente há ciclos hebdomadários, mensais, sazonais e anuais; porém, é no ciclo circadiano que se concentra a atenção dos médicos.

O estudo da Cronobiologia vinculada à noite não se faz independentemente da focalização dos fenômenos diurnos. A separação resulta de artifício didático, pois noite e dia estão imbricados. A referida integração está ilustrada na lenda tebana da Esfinge. Este ser mítico e monstruoso propunha enigmas aos que por ela passassem. Oferecia então a alternativa: "Decifra-me ou serás devorado". Uma das adivinhações era: "Quais são as duas irmãs – uma das quais engendra a outra e esta engendra a primeira?" (dia, em grego, hêmera, é palavra feminina). É sabido que Édipo respondeu tratar-se do dia e da noite.

ESCRITURAS, MITOS E ALEGORIAS

As formulações míticas representam comumente as fantasias arcaicas e inconscientes. Há uma certa analogia entre os mitos de diferentes culturas, o que corrobora a tese da existência do inconsciente coletivo. Até mesmo em escrituras sagradas aparecem alegorias nas teogonias e cosmogonias. Percebe-se, então, a necessidade humana de representar em palavras algo de beleza, contraposta a tanta tragédia dos mitos.

Lúcifer (o que traz a luz) dos latinos é o principal dos anjos rebeldes; ganhou entre os escritores eclesiásticos o nome de Satanás (em hebraico: o inimigo). Compreende-se a razão pela qual foi rebaixado à condição de príncipe das trevas. Aqui e ali, vamos notando o quanto de luz tem o sentido de vida e de forças do bem, ao passo que a escuridão vem vinculada à morte e às entidades do mal.

A mitologia grega alude, nos primórdios da cosmogonia, que no início havia o caos, vasto e escuro. Do caos nasceram o Érebo e a noite (Nix), os quais se uniram, concebendo o Éter e o dia (hêmera). Mais tarde, Nix e Fanes (a luz) procriaram o Céu e a Terra.

O mundo subterrâneo, reino de Hades (Plutão), era dividido em quatro partes. O Érebo constituía a entrada da região infernal e era conhecido como lugar das sombras, do terror e dos mistérios.

Não importa se o dia é irmão da noite (como está no enigma da Esfinge) ou se é filho: o que queremos enfatizar é a conotação de vida e do bem na luz do dia e de morte e do mal nas trevas da noite. Além disso, existe sempre a preocupação de associar dia e noite em suas origens.

Cometendo o pecado de alongar a focalização da mitologia grega, cabe ainda lembrar que a noite é representada por uma mulher que carrega nos braços seus filhos gêmeos: Tânatos, criança extremamente pálida que personifica a morte, e Hipnos (o sono).

A morte também é referida como sono eterno, e é um artifício usado nos filmes de terror, quando os mortos-vivos (vampiros, múmias, zumbis) aparecem e se tornam visíveis em função de relâmpagos que rasgam a escuridão de museus, castelos e palácios amaldiçoados.

Nas práticas religiosas trazidas para o Brasil pelos escravos africanos, o homicídio mágico é invocado ao Orixá de Omulu, às sextas-feiras, na porta dos cemitérios e nas encruzilhadas, utilizando parte do corpo da vítima (unha, cabelo) ou peças do vestuário da mesma. Não nos deteremos no simbolismo da encruzilhada (cruz tão presente nas sepulturas) e da necrópole (cidade dos mortos). Compreende-se o grito de Goethe, moribundo: "Luz, mais luz!".

Para que a idéia de noite não se torne insuportável, por encerrar as conotações de inatividade, repouso, obscurantismo e morte, aparece em nosso socorro o poeta Pierre Moreau de Maupertins: "Já vi noites mais belas que os dias e que me fizeram esquecer a doçura da aurora e o esplendor do meio-dia".

PSIQUIATRIA: CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Os ritmos biológicos correspondem a previsíveis variações regulares do tempo. São observáveis nos seres vivos, desde os unicelulares até o homem, os outros animais e os vegetais.

De acordo com a dimensão temporal, são descritos:

- Ritmos circadianos: de 24 ± 4 horas. Correspondem ao ciclo sono-vigília e estão bem estudados nas variações da temperatura corporal e nas secreções neuroendócrinas;
- Ritmos ultradianos: de menos de 20 horas. Incluem-se as secreções pulsáteis de determinados hormônios, os ritmos de alta freqüência (do coração e da atividade bioelétrica cerebral), assim como a organização dos estágios do sono;
- Ritmos infradianos: de mais de 28 horas. É o caso do ciclo menstrual e, particularmente nos animais, o ritmo de reprodução, migração e hibernação.

A par disto, os estudiosos desses ritmos assinalam propriedades fundamentais em todas espécies: são constitucionais e têm origem genética; possuem entre eles uma posição relativa no tempo; têm curso livre e persistem na ausência da informação temporal; sofrem a influência das variações cíclicas do meio, que são os sincronizadores.

Dois tipos de sincronizadores estão imbricados:

- A sincronização do ciclo sono-vigília, que depende de um marca-passo muito sensível às variações do meio (ao mesmo tempo que a temperatura corporal, o sono paradoxal – REM –, e a secreção de cortisol obedecem a um marca-passo forte). É a sincronização interna.
- A sincronização externa em que o organismo se adapta às variações cíclicas do meio. Observam-se no ser humano os sincronizadores psicossociais: horários de trabalho, de lazer, de convívio familiar etc.

Na esfera psiquiátrica, observa-se, com o início da manhã, a ida para o trabalho, o retorno ao lar e a transição da tarde para a noite, em que alguns homens revelam comportamentos e emoções, não raro, diametralmente opostos. As modificações do meio podem acarretar uma dessincronização dos ritmos originados pelos dois tipos de marca-passo.

A amplitude de certas variáveis circadianas como, por exemplo, a temperatura corporal, é um índice da adaptabilidade à mudança de fuso horário. As pessoas com amplitude maior de temperatura adaptam-se mais lentamente às mudanças de horário. É também sabido que a maior parte dos ritmos biológicos tende a diminuir com a idade avançada.

IMPLICAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

É importante conhecer os principais sintomas e arranjos sindrômicos de interesse psiquiátrico.

Distúrbios do Sono

A insônia emerge como um sintoma de grande importância, não apenas porque suas conseqüências podem ser desastrosas, mas também porque está inserida em grande parte dos arranjos sindrômicos daqueles que procuram o médico, particularmente o psiquiatra.

A manifestação em foco implica várias classificações. Sob o aspecto semiológico, ficam assim listadas as insônias:

- Iniciais – na primeira fase do sono;
- Intermitentes – correspondem ao despertar freqüente;
- Final – é o acordar no início da madrugada.

É fácil compreender a caracterização semiológica para receitar o medicamento mais adequado, considerando a vida média do mesmo. Não basta, porém, investigar apenas as características relacionadas anteriormente. A estratégia terapêutica deve considerar também a qualificação evolutiva, se transitória ou crônica.

Em suas origens, percebe-se o peso de determinados fatores, tais como: a solidão dos divorciados, separados ou viúvos; desempregados; contrariedades no trabalho; lutos; dano físico, moral ou econômico; hospitalização; cirurgias invasivas e demoradas. Não podem ser esquecidas as substâncias psico-estimulantes, como anfetaminas, antidepressivos, anorexígenos, tuberculostáticos, cafeína e hidantoínas.

A quem dê assistência ao alcoolista crônico, convém ter em mente que, ao interromper o uso da bebida, surgirá a insônia, cuja duração varia de um a dois anos. Se tal sintoma não for debelado, fica o dependente tentado a reiniciar a ingestão desenfreada deste ou de outro produto psicoativo. O retorno ao alcoolismo facilita o adormecer e combate os tremores.

A Medicina do Trabalho tem trazido elementos valiosos sobre agripnia. A pessoa, cujo horário de trabalho é noturno, precisa adaptar-se a uma sincronização invertida, pois necessita dormir durante o dia. Isto se passa com a equipe de saúde (plantão noturno), com vigias, policiais, bombeiros e outros mais. A característica dos boêmios e atores teatrais é bem formulada, quando se diz que 'trocam o dia pela noite'. Se a atividade exercida durante a noite retorna à do dia, não é fácil reorganizar o ritmo. O fato é que, ao retornar o sono noturno, este não mostra todas as características do sono de recuperação.

As tripulações de submarinos fornecem elementos preciosos aos que estudam o assunto. Estes, quando em atividade, podem viver em condições de dessincronia forçada por mais de 24 horas. Apagando-se os limites dos períodos do dia e sem luz brilhante, o relógio biológico e o ritmo de sono ficam afetados. Em certos submarinos estabelecem-se seis horas de atividade obrigatória, alternadas com 12h de inatividade. O fato é que um ciclo de 18 horas é curto para a sincronização, especialmente se não há luz brilhante. O contato social com pessoas que vivem o ciclo de 24h facilita a sincronização biológica.

Os astronautas, além da tensão emocional dos vôos, vivem a alternância noite-dia de modo bizarro: enquanto na Terra estavam sincronizados com um ciclo de noite e claridade em 24 horas, no espaço a luz e as trevas sucedem-se várias vezes no tempo cronométrico citado. Em conseqüência disto, é recomendado a estes tripulantes usar soníferos, a fim de manter o ritmo a que estavam habituados.

Nos pólos, onde há seis meses de escuridão (equinócio = noites iguais) alternados com seis meses de claridade (solstício = sol parado), há que se criar dias ou noites, respectivamente, para sincronizar os relógios humanos.

Outra fonte de ensinamentos refere-se às tripulações de aviões, sujeitas a longos vôos. A fadiga operacional vem do lado da dessincronização, quando a viagem é transmeridiana. A organização do sono fica na dependência da hora da decolagem, da direção do vôo e do ciclo circadiano.

Comparando-se, nestes casos, o comportamento da tripulação na pré-viagem com a pós-viagem, verificam-se as queixas seguintes: grande fadiga, necessidade maior de cafeína, ingestão acentuada de alimentos e de 'salgadinhos aperitivos', cefaléia, congestão nasal e dores lombares. A privação do sono tem como conseqüência a redução da reatividade psicomotora e do rendimento intelectual.

A par disto, vale mencionar que, nos vôos transmeridianos, ocorrem também sintomas característicos nos passageiros. A travessia dos fusos horários e a dificuldade de se adaptar aos novos horários provocam astenia, sonolência diurna, distúrbios digestivos, humor lábil e rendimento cognitivo diminuído. As manifestações de dessincronização são mais acentuadas nos vôos de oeste para leste.

A qualidade do sono e os ciclos do mesmo são uma área da Neurologia; todavia, não é demais lembrar que a privação do sono paradoxal (o dos movimentos oculares rápidos) torna o indivíduo facilmente irritável e com limitação de suas

funções intelectuais. O sono não paradoxal, responsável pela reparação física, se não for usufruído, traz dores articulares e musculares.

É sabido que o sonho é um protetor do sono e, se não exerce tal papel, o indivíduo acorda. A atividade onírica é de grande interesse para a psicanálise, pois é a 'via régia' para compreender e interpretar o inconsciente dinâmico. Os sonhos de realização de desejo, por serem prazerosos, contrapõem-se aos pesadelos. No segundo caso, os conteúdos são de tal modo angustiantes que a pessoa desperta – trazem o selo da punição.

O que dizer da velhice? Há propensão a desorganizar-se o ciclo sono-vigília – os idosos dormem muito cedo e possuem o despertar matinal precoce. Nas demências senis, se o paciente não é devidamente assistido, aparecerão sonolência diurna com inúmeros cochilos e hiperatividade noturna. Os velhos revelam concentrações plasmáticas de norepinefrina, que fica ainda mais elevada à noite, durante todo o tempo, e isto se reflete na redução do sono.

Distúrbios do Humor

As perturbações psicóticas do humor ou psicoses afetivas e que certos autores ainda chamam de psicoses bipolares ou, os mais conservadores, de psicoses maníaco-depressivas, são distúrbios comuns e caracterizados pela coexistência de mania e depressão na mesma pessoa. E, dada a mesma natureza dos sintomas fundamentais, deu margem a que antigamente também fosse denominada ciclofrenia. Há pacientes que, acometidos de episódios maníacos ou depressivos (ou de apenas um destes síndromos), apresentam tal regularidade na eclosão da doença ou nos períodos intervalares, tornando impossível desacreditar na existência de relógios biológicos.

Nas depressões endógenas de evolução periódica, nota-se que, nas manhãs, ficam agravadas a tristeza, as idéias pessimistas, a culpa, a ansiedade, a hipomímia e a hipocinesia. Juntem-se a isto o despertar precoce na madrugada e a maior probabilidade de tentativa de suicídio matinal. E, então, com todas estas manifestações, o diagnóstico fica fácil. O quadro sintomático propende a melhorar no curso do dia. O ciclo nictemérico, como já vimos, revela o agravamento matinal dos sintomas depressivos e, à noite, verifica-se a insônia rebelde.

À guisa de curiosidade, assinalamos as formas sazonais ou recorrentes: a mania surge mais na primavera e no verão, ao passo que a depressão aparece mais no outono e no inverno. A insônia é sintoma comum da depressão e da mania; contudo, as depressões sazonais têm manifestações atípicas, incluindo sonolência diurna, avidez por doces, aumento de peso e irritabilidade fácil.

Sobre a mania, isoladamente, pouco tem-se escrito em Cronobiologia. Como o limiar de fatigabilidade fica elevado por dias seguidos, faz-se mister controlar a agitação psicomotora, a logorréia e, quando ocorre, a hétero-agressividade. São manifestações que perturbam a ordem social, somando-se tudo isto à possível liberação desenfreada de impulsos eróticos. A insônia torna necessário o uso de sedativos. Outros pormenores veremos mais adiante.

Esquizofrenias

Sob a óptica da Cronobiologia, pouco se escreveu sobre as psicoses esquizofrênicas. A insônia costuma ser o sintoma de abertura da atividade delirante e dos sintomas psicóticos em geral. Quando se instala o 'mal-estar vago e difuso' e emergem as vivências de perseguição, de estranheza da personalidade (despersonalização) ou do mundo (desrealização), o que chama a atenção dos familiares do paciente é a dificuldade de dormir.

A escuridão da noite facilita o aparecimento de ilusões, alucinações e percepções delirantes. Ao se sentir ameaçado por supostos inimigos, à noite, torna-se muito mais difícil controlar o mundo externo. Existem referências a variações ultradiárias e ocorrência de automutilações. As esquizofrenias periódicas são raras e surgem mais nas psicoses esquizo-afetivas.

Outros Aspectos

Cabe ressaltar, ainda, algumas considerações sobre outros problemas psiquiátricos de menor incidência.

- Alucinose peduncular, que é caracterizada pela presença de alucinações visuais coloridas, cinematográficas e antropomórficas, além de zoopsias. O paciente tem consciência da irrealidade. Ocorrem predominantemente na transição da tarde para a noite e resultam de um foco de amolecimento na calota do pedúnculo cerebral.
- O ciclo gonádico feminino guarda relação, em certos casos, com oscilações de humor. Crises de bulimia aumentam na fase luteínica. As mulheres com tensão pré-menstrual apresentam elevação significativa da temperatura corporal noturna.

Um achado chama a atenção nos suicidas: verificam-se alterações no batimento cardíaco e na temperatura corporal, que revelam a desorganização circadiana.

Percebe-se, hoje, o quanto ocorre de delírios ourivides nos velhos. Isto guarda relação com baixos níveis de melatonina, principalmente em pacientes com mais de 80 anos.

TERAPÊUTICA

O estudo objetivo dos ritmos biológicos, cujo interesse foi despertado a partir de 1950, começa a influir no tratamento dos doentes de diversas áreas.

Os efeitos de um fármaco, em geral, ou de substâncias psicoativas são passíveis de variações a partir das organizações temporais. A variação circadiana guarda relação com propriedades físico-químicas dos produtos farmacêuticos. Os fármacos hidrossolúveis não são influenciados pelo ritmo circadiano, ao passo que os de baixa solubilidade o são.

Nos distúrbios afetivos bipolares, o lítio costuma normalizar o ritmo nictemérico. Os neurolépticos de primeira geração, como o haloperidol, rompem o ciclo circadiano, em contraposição aos de última geração, como a clozapina, que não altera o ritmo em lide.

Nos casos de insônia crônica, certos soníferos, de forma isolada, e alguns tranqüilizantes devem ser evitados. O uso prolongado desses fármacos não dá bons resultados. Nesses casos, tem bom êxito o emprego de pequenas doses de antidepressivos associados a soníferos não benzodiazepínicos.

Está provado que a prescrição de melatonina e zopliclone às tripulações de avião, cujos ritmos circadianos foram alterados, torna o sono mais reparador e a fadiga operacional mais desprezível.

Vale lembrar que os antidepressivos tricíclicos e os inibidores de mono-amino-oxidase são mais suscetíveis de alongar os períodos dos ritmos.

A pineal e os neurônios pigmentados são vinculados e dependentes da ação da luz. Prestam-se ao papel de relógio biológico no ritmo nictemérico.

Níveis altos de melatonina correspondem a longas noites e dias curtos. Níveis elevados de serotonina na presença de melatonina implicam dias longos e noites pequenas. Na verdade, a melatonina tem uma síntese essencialmente noturna que começa às 20h, tem um pico às 2h da manhã e é indetectável às 8h. É possível encontrar nos deprimidos uma inversão do ritmo de produção da melatonina. Tudo isto influirá na estratégia terapêutica. Não são poucos os casos em que escuridão ou claridade artificiais podem substituir os fármacos. A fototerapia aparece como sendo de grande utilidade no tratamento das psicoses afetivas sazonais, o que não significa desprezo aos estabilizadores de humor e mania (neurolépticos) ou de melancolia (antidepressivos). A submissão à intensa iluminação (cerca de 500 lux) de 1 às 2h pela manhã acarreta a redução da melatonina plasmática.

Cada vez mais sabe-se da biologia dos pacientes deprimidos. Nestes indivíduos, o pico do cortisol está abolido pela manhã, e a fase do início da noite está adiantada. O normal é a produção de cortisol à noite, ficando abolida de meia-noite às 3h da manhã, quando se reinicia e atinge o ponto máximo ao despertar (± 7h às 8h).

Tudo isto tem aberto novas perspectivas terapêuticas nos cuidados dos pacientes deprimidos, e os hormônios talvez engrossem o arsenal medicamentoso. O hormônio tireoideano apresenta pico noturno por volta das 24h. O hormônio somatotrófico tem um paralelismo com o sono lento profundo: aumento da secreção noturna e redução durante o dia. Já a produção de prolactina mostra-se reduzida durante o período noturno.

É extensa a focalização dos distúrbios do humor porque o número de publicações se agiganta, tornando-se difícil sintetizá-las. Um exemplo que não pode ser olvidado refere-se à concentração cerebral de monoaminas. O mínimo noturno de noradrenalina desaparece, e a serotonina plaquetária fica mais baixa na primavera e no outono. Enfim, o tratamento deve ser ajustado a cada caso, considerando sempre os ritmos biológicos.

CONCLUSÕES

A Cronobiologia começou em 1950 de modo tímido e hoje é uma ciência que não pode ser ignorada. Se um livro clássico de Reinberg e colaboradores falava, em 1979, sobre o 'homem doente do tempo', atualmente, com o conhecimento dos ritmos biológicos, a Medicina preventiva e curativa se socorrem deste *logos* e sua práxis, tornando o homem mais sadio e menos vulnerável aos fatores patogênicos.

Se bem observados os parâmetros éticos, as pesquisas na área da Cronobiologia devem prosseguir, pois o campo é fecundo, de grande extensão e de enorme utilidade nas Ciências Médicas. Com a nova Ciência, as 'trevas da noite' não mais implicarão obscurantismo.

BIBLIOGRAFIA

BEH, H. C. & MCLAUGHLIN, P. J. Mental performance of air crew following layovers on transzonal flights. *Ergonomics*, 34(2): 123-135, 1991.

BERGER-GROSS, P. et al. Auditory laterality in depression. *Biol. Psychiatry*, 20: 611-622, 1985.

BÉRGUA, A. & JUAN, B. *Mitologia Universal*. Madrid: Ediciones Ibéricas, 1960.

BRULS, E. et al. Melatonin. II. Physiological and therapeutic effects. *Rev. Med. Liege*, 55(9): 862-870, 2000.

CIPOLLA-NETO, J.; MARQUES, N. A. O. & MENNA-BARRETO, L. S. *Introdução ao Estudo da Cronobiologia*. São Paulo: Ícone, 1988.

CZEISLER, C. A. et al. Research on sleep, circadian rhythms and aging: applications to manned spaceflight. *Exp. Gerontol.*, 26(2): 217-232, 1991.

DOLLANDER, M. Etiology of adult insomnia. *Eucephale*, 28(6): 493-502, 2002.

GANDER, P. H. et al. Flight crew fatigue V: long-haul air transport operations. *Aviat. Space Environ. Med.*, 69(Supl. 9): 37-48, 1998.

GUNDEL, A. et al. Sleepiness of civil airline pilots during two consecutive night flights of extended duration. *Biol. Psychol.*, 40(1-2): 131-141, 1995.

HOFMAN, M. A. The human circadian clock aging. *Chronobiol. Int.*, 17(3): 245-259, 2000.

IVENGAR, B. Indoleamines and the UV-light: sensitive photoperiodic responses of the melanocyte network: a biological calendar? *Experientia*, 50(8): 733-736, 1994.

KELLY, T. L. et al. Nonentrained circadian rhythms of melatonin in submariners scheduled to an 18-hour day. *J. Biol. Rhyths*, 14(3): 190-196, 1999.

KNOBLAUCH, V. et al. Regional diferences in the circadian modulation of human sleep spindle characteristics. *Eur. J. Neurosci.*, 18(1): 155-163, 2003.

KUNZ, D. & HERRMANN, W. M. Sleep-wake cycle, sleep-related disturbances, and sleep disorders: a chronobiological approach. *Compr. Psychiatry*, 41(Supl. 1): 104-115, 2000.

LEMOINE, P. Depressions saisonières. In: *Psychiatrie*. Paris: Encycl. Med. Chir., 1996.

LENOX, R. H. et al. Endophenotypes in bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet.*, 114(4): 391-406, 2002.

LEWY, A. J. et al. Supersensitivity to light: possible trait marker to manic – depressive ilness. *Am. J. Psychiatry*, 142: 725, 1985.

LOTÉRIO, C. P. *Percepção de comandantes de Boeing 767 da Aviação Civil Brasileira sobre as repercussões das condições de trabalho na sua saúde*, 1998. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.

MAGRI, F. et al. Changes in endocrine circadian rhythms as markers of physiological and pathological brain aging. *Chronobiol. Int.*, 14(4): 185-196, 1997.

MCCARLEY, R. W. & MASSAQUOI, S. G. A limit cycle mathematical of the REM sleep oscillator system. *Am. J. Physiol.*, 251(6): 1011-1029, 1986.

MONK, T. H. & WELSH, D. K. The role of chronobiology in sleep disorders medicine. *Sleep Med. Rev.*, 7(6): 455-473, 2003.

MOUL, D. E. et al. Masking effects of posture and sleep onset on core body temperature have disturct circadian rhythms: results from a 90-min/day protocol. *J. Biol. Rhythms*, 17(5): 447-462, 2002.

NEW LAROUSSE ENCYCLOPEDIA MITHOLOGY. 25. ed. London: The Hamlym Publishing Group, 1993.

NORMAN, E. et al. Antidepressant effects at light in seasonal affective disorder. *Am. J. Psychiatry*, 142: 163-170, 1985.

OSTER, P. et al. *Dictionaire des Citations Françaises*. Paris: Le Robert, 1978.

PACCHIEROTTI, C. et al. Melatonin in pychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol.*, 22(1): 18-32, 2001.

PANG, S. F. et al. Melatonin: a chemical photoperiodic signal with clinical significance in humans. *Chin. Med. J.*, 111(3): 197-203, 1998.

PAUL, M. A. et al. Melatonin and zopicclone as pharmacologic aids to facilitate crew rest. *Aviat. Space Environ. Med.*, 72(11): 974-984, 2001.

PRINGUEY, D. Privations de sommeil. In: *Psychiatrie*. Paris: Encycl. Med. Chir., 1994.

PRINGUEY, D. & DARCOURT, G. Troubles de sommeil et psychiatrie. In: *Psychiatrie*. Paris: Encycl. Med. Chir., 1994.

REINBERG, A. et al. *L' home malade du temps*. Paris: Editons Stock, 1970.

RODENBECK, A. & HAJAK, G. Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. *Rev. Neurol.*, 157(11): 57-61S, 2001.

SAMEL, A. et al. Stress fatigue in long distance 2 – man cockpit crew. *Wien. Med. Wochenschr.*, 146(13): 272-276, 1996.

SHIGETA, H. et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am. J. Surg.*, 182(5): 449-454, 2001.

SECHTER, H. P. et al. Apports de la chronobiologie à la psychiatrie. In: *Psychiatrie*. Paris: Encycl. Med. Chir., 1996.

VON ZERSSEN, M. et al. Circadian Rhytms in Endogenous Depression. *Psychiatry Res.*, 16: 51-63, 1985.

WIRZ-JUSTICE, A. et al. Haloperidol disrupts, clozapine rinstates the circadian rest-activity cycle in patient with early-onset Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 14(4): 212-215, 2000.

WIRZ-JUSTICE, A. et al. Disturbed circadian rest-activity cycles in schizophrenia patients: an effect of drugs? *Schizophr. Bull.*, 27(3): 497-502, 2001.

CRONOBIOLOGIA E ASMA NOTURNA

12

José Manoel Jansen
Agnaldo José Lopes
Teresinha Yoshiko Maeda
Ursula Jansen

ASMA NOTURNA

Uma das constatações mais claras na prática clínica da asma brônquica é o fato de que os sintomas noturnos são muito comuns e importantes, acometendo aproximadamente dois terços dos asmáticos. Mais de 90% dos episódios de dispnéia ocorrem durante a noite. Freqüentemente, há crises noturnas graves. Outras vezes, são leves, com sintomas como dispnéia, tosse, expectoração e sibilos sem maior gravidade, porém incômodos, a ponto de provocar o despertar no meio da noite. Alguns pacientes só apresentam esses sintomas noturnos, permanecendo bem durante o dia. Nos asmáticos perenemente sintomáticos costuma haver nítida piora à noite.

Caracteristicamente, os fatos relatados costumam ocorrer em torno das 4 horas da madrugada, quando a queda do fluxo expiratório é mais pronunciada. Alguns pacientes apresentam seus sintomas noturnos de forma cronométrica, e são estes, muitas vezes, os que acordam de madrugada. Outros, provavelmente, com fenômenos patológicos menos intensos, não chegam a acordar à noite e só se apresentam sintomáticos pela manhã, ao despertar, fato este que é conseqüência dos fenômenos obstrutivos da madrugada e que persistem até o amanhecer, embora menos pronunciados. Todos os pacientes que apresentam piora da síndrome obstrutiva pela manhã, geralmente com dispnéia, tosse e sibilos, são chamados de *morning dippers* por causa da piora (*dip* = mergulho) matinal da função pulmonar que pode ser detectada. Esse fenômeno, embora pouco pronunciado em alguns casos, costuma ser muito freqüente, é patente em certos pacientes e pode ser prevenido ou muito atenuado com o uso judicioso de broncodilatadores de ação prolongada. Embora todos esses fenômenos

da asma noturna ocorram mais claramente em doentes que passam a noite acordados, são também observados naqueles que, encontrando-se dormindo, acordam como efeito dessas alterações. Ballard e colaboradores observaram que havia aumento de duas vezes na resistência das vias aéreas quando os pacientes estavam dormindo.

A maior ou menor facilidade em tratar essas alterações e esses sintomas pode ser crucial na conduta do caso, pois evitar alterações impostas à continuidade do sono é fundamental na conservação de sua arquitetura em padrões adequados. Esse aspecto pode apresentar-se até como o de mais difícil equacionamento terapêutico, mesmo com o controle diurno sendo feito de forma adequada.

Cochrane e Clark relatam que 68% das mortes provocadas por asma em pacientes adultos ocorreram entre meia-noite e 8 horas da manhã, e Hetzel e colaboradores acharam que oito em dez paradas respiratórias ocorridas em asmáticos foram observadas entre meia-noite e 6 horas da manhã. Esses dois trabalhos trazem à baila um tema extremamente importante: além de piorar à noite, a asma pode causar morte nesse período. Com isto, aumenta muito a importância do fenômeno da asma noturna, destacando-se o problema da falta de alerta devida à própria situação do sono. Além do mais, Robertson relata que as mortes por asma vêm aumentando no mundo todo, com a grande maioria dos casos ocorrendo no período noturno.

Um excelente estudo conduzido por Margaret Turner-Warnick com 7.729 pacientes na Inglaterra mostra a magnitude do problema da asma noturna. Setenta e quatro por cento dos pacientes acordavam no meio da noite ao menos uma vez na semana; em 64%, tal fato ocorria em pelo menos três noites na semana e 38% acordavam todas as noites com sintomas asmáticos.

Delthlefsen e colaboradores mostraram que 94% dos 1.631 episódios de dispnéia que ocorreram no seu estudo de 3.129 pacientes o fizeram no período de 22 horas a 7 horas da manhã, com nítida predominância às 4 horas da madrugada.

MAIMONIDES

O primeiro a descrever o fenômeno da asma noturna foi Maimônides (1135-1204). Este personagem, pela multiplicidade de sua ação e pela importância de seu trabalho, merece rápida digressão, com comentários breves sobre sua influência. Nascido em Córdoba, no Califado de Granada, último bastião da civilização islâmica na Península Ibérica, o rabi Moisés Bem Maimon (Maimonides) era judeu, firmando-se como filósofo e médico, tendo sido um dos mais importantes pensadores do judaísmo na Idade Média. Escreveu o livro teológico *Mishné Torah* que teve e tem grande influência na religião judaica. Outro livro, *Guia dos Desgarrados* é lido e apreciado por pessoas de todas as religiões, dada a amplidão de seus conceitos que não se prendem apenas ao judaísmo, sendo comentários gerais e aplicáveis a toda humanidade.

Dos livros médicos de Maimônides, o que mais nos interessa no momento é o *Tratado de Asma*. Lembre-se que 'asma' não tinha, no século XII, exatamente o mesmo sentido que hoje. Sem dúvida, estava centrada no sintoma dispnéia, mas incluía uma série de outras situações, embora o que devesse predominar mesmo fosse o que hoje conceituamos como asma propriamente dita. E isso tudo porque o conceito já era restritivo naquela época – dispnéia de início súbito. O *Tratado de Asma* é, na verdade, um livro sobre higiene e dietética, com inspiração galênica. Começa por uma dedicatória solene ao filho do sultão Saladino II do Egito, que sofria de asma noturna e estava, àquela época, em torno dos 40 anos. Tomamos, então, conhecimento de um paciente que acordava à noite com dispnéia importante. Essa doença chamava-se, em árabe da época, *alrabou*. O sultão tinha solicitado a Maimonides que escrevesse sobre esse mal, incluindo conselhos higieno-dietéticos, tão valorizados pela civilização árabe. E assim é o livro – uma coletânea de conselhos de higiene e de prescrições dietéticas. O interessante é que o estilo da coletânea é epistolar: é, na verdade, uma série de cartas que Maimonides escreve a seu paciente.

No livro de 13 capítulos, o décimo primeiro e o décimo segundo rezam sobre o tratamento da asma, dos métodos terapêuticos a empregar antes, durante e após a crise.

EVOLUÇÃO DE CONCEITOS E VISÃO MODERNA DA ASMA NOTURNA

Maimonides atribuía a asma a uma 'constipação do cérebro', ao que hoje, com nossos conhecimentos, podemos indicar como sintomas de inflamação/infecção das vias aéreas superiores, basicamente sinusite, rinite e faringite. Não deixava de ter alguma razão, já que, modernamente, sabemos das relações entre asma e essas alterações. No entanto, o judeu-árabe não avançava na causa da asma noturna.

Em 1698, Floyer escrevia: "Tenho constatado que o acontecimento sempre é observado depois do sono à noite, quando os nervos estão preenchidos com espírito de vento e o calor da cama, que provocam o rareamento de espíritos e humores". Logicamente, nem de longe se podem comentar essas considerações que apareceram em seu *Tratado sobre Asma*. Atualmente, avanços expressos por Floyer podem ser destacados, como a importância que dá à natureza broncospástica dos fenômenos relacionados à asma noturna.

Dois séculos depois, em 1882, Salter relata: "o fato é que o sono favorece a asma – o espasmo dos tubos brônquicos ocorre mais facilmente na insensibilidade e letargia do sono que durante as horas de vigília".

As causas da asma em geral e da asma noturna em especial têm sido objeto de muitas teorias. Saindo dos relatos pitorescos, como o de Leger, que afirmava que a asma devia ser encarada como um reumatismo, vários encadeamentos fisiopatológicos foram aventados. Predominância vagal noturna não deixa de ter alguma relação com os conhecimentos modernos, mas era encarada como uma explicação quase

mágica. Alergia a componentes de travesseiros e colchões, como penas de aves, foi muito indicada como causa da asma noturna e certamente justifica um número ínfimo de casos. Refluxo gastroesofágico poderia ser justificativa e estaria relacionado ao decúbito noturno; esse mecanismo está envolvido também em número muito pequeno de pacientes. Estudos com sono na posição sentada à noite e decúbito durante o dia desencaminham esse raciocínio em quase todos os pacientes.

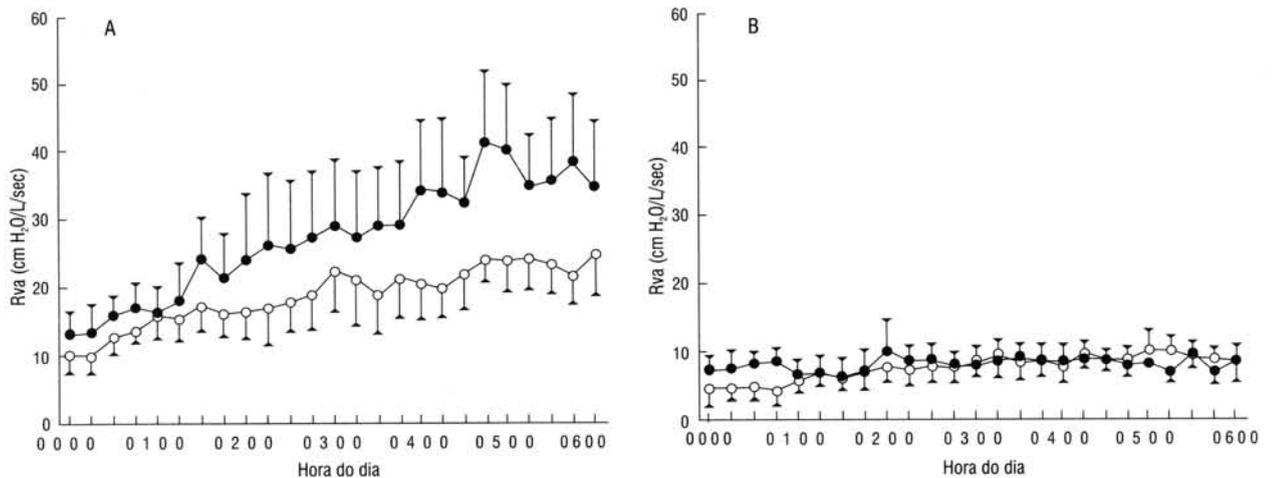
O simples fato de deitar-se não justifica o aparecimento da asma durante o sono. O fenômeno é basicamente temporal. Sabe-se, hoje, com o avanço dos estudos cronobiológicos, que o calibre brônquico sofre variações durante as 24 horas (ritmo circadiano), de tal forma que os brônquios encontram-se mais dilatados (acrofase) por volta das 16 horas e mais contraídos (batifase) às 4 horas da madrugada. Trata-se de um ritmo biológico, amplificado na asma, com período ajustado de 24 horas. Há nítida relação temporal com outros ritmos. Desde 1980, por efeito de trabalho de Peter Barnes, sabemos que a marcação endógena do ritmo circadiano do calibre brônquico é devida a fenômenos endócrinos. Com efeito, as menores concentrações de adrenérgicos ocorrem exatamente às 4 horas da madrugada. Nesse horário, o nadir do *peak flow* (pico de fluxo) está associado ao nadir do nível de epinefrina e ao pico de histamina. Em contrapartida, o nadir da concentração sérica de cortisol ocorre às 2 horas da madrugada. Como as alterações decorrentes de concentrações de corticosteróides demandam cerca de duas horas para se manifestar, é inteiramente compatível que a concentração sérica desses hormônios adrenais seja o oscilador primário em relação à maior ou menor patência dos brônquios. Assim, o ritmo do calibre brônquico é secundário ao ritmo do cortisol. Como este depende do segundo relógio biológico, todos esses conhecimentos estão de acordo com a teoria da ordem temporal interna.

Em relação à asma noturna, como, de resto, em relação à asma em geral, o que ocorre é que a árvore brônquica encontra-se hiperresponsiva, por efeito dos fenômenos inflamatórios crônicos comandados por linfócitos TH2 e por eosinófilos. Nos pacientes com asma noturna, ocorre variação circadiana significativa das células inflamatórias no lavado broncoalveolar, com aumento no total de células, neutrófilos e eosinófilos, às 4 horas da manhã em relação às 16 horas. Estudo realizado com biópsia transbrônquica também revelou presença de maior número de eosinófilos às 4 horas do que às 16 horas e somente no grupo de asmáticos. O número de eosinófilos no sangue periférico correlacionou-se diretamente com hiper-reatividade brônquica, obstrução das vias aéreas e variação circadiana do *peak flow*.

As quedas de cortisol e adrenérgicos são capazes de favorecer os agentes e fenômenos broncoconstrictores agudos, como histamina, prostaglandinas, leucotrienos, acetilcolina e outros. Leucotrienos urinários e broncoalveolares estão aumentados no grupo com asma noturna. As citocinas no lavado broncoalveolar também mostram variação circadiana. Concentrações de IL-1β no lavado broncoalveolar estão elevadas nos portadores de asma noturna às 4 horas, em comparação com as das 16 horas. Já o número e a função fisiológica dos receptores β_2 diminuem significativamente às 4 horas em relação às 16 horas, nesses pacientes.

Tudo que foi dito em relação ao broncospasmo também se estende à produção de secreções mucosas, edema de parede brônquica e desencadeamento de tosse. E isso se deve ao fato de que os mecanismos são comuns a todos esses fatos.

Estudos de hiperresponsividade brônquica mostram excesso de resposta às 4 horas da madrugada. O maior limiar da dose provocativa de queda de 20% no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) ocorreu por volta das 15 horas e o menor limiar, de madrugada (4 horas). Da mesma forma, sintomas e sinais sofrem variações temporais correspondentes (Figura 1).

Figura 1 – Resistência de vias aéreas medida durante a madrugada

Painel A – A resistência de vias aéreas de asmáticos aumenta durante a noite, mais durante o sono (círculos cheios) que em pacientes despertos (círculos vazios). Painel B – Em pessoas normais, não se verifica aumento de resistência (estão representadas as horas da madrugada).

Fonte: Ballard, R. D. et al. Effect of sleep on nocturnal bronchoconstriction and ventilatory patterns in asthmatics. *J. Appl. Physiol.*, 67: 243, 1989.

Estudos noturnos são difíceis de serem realizados espontaneamente, pois implicam sempre a necessidade de o paciente ficar acordado à noite ou de ser despertado. O desenvolvimento de técnicas capazes de medir a resistência de vias aéreas com o paciente dormindo em muito ajuda, principalmente pelo fato de ser mantida a condição normal, fisiológica. Além do mais, tais técnicas permitem comparar as duas situações possíveis: dormindo ou acordado durante a noite. Um exemplo é o estudo mostrado na Figura 1, em que, no painel da esquerda, estão asmáticos em quem foram realizadas mensurações de resistência de vias aéreas feitas à noite (paciente desperto ou dormindo). O que se nota é que há aumento progressivo da resistência com pico entre 4 e 5 horas da madrugada, fenômeno esse mais marcado nos pacientes que foram estudados dormindo. No painel da direita, estão os pacientes não asmáticos, em quem não se notam variações da resistência à noite.

Detalhando um pouco mais os fenômenos inflamatórios da asma, há excitação noturna do processo inflamatório traduzido por ativação celular (linfócitos TH2 e atração de eosinófilos) e produção acentuada de seus mediadores. Os eosinófilos provocam desnudamento brônquico por necrose das células epiteliais, o que concorre para aumento da hiper-responsividade brônquica por força de três mecanismos: a) exposição de receptores irritativos antes protegidos pela forte adesão entre as células de revestimento brônquico; b) maior trânsito e contato de células e antígenos (alergenos) na superfície brônquica e no interior de sua parede; c) perda de substâncias broncodilatadoras antes produzidas pelas células epiteliais brônquicas que perderam sua função após a necrose causada pelos eosinófilos.

A hiper-responsividade brônquica favorece a expressão da constricção da musculatura de Reisseissen, por efeito tanto de substâncias alergizantes (alergenos) como por irritação dos receptores devida a fatores físicos (pressão atmosférica, temperatura, umidade) e químicos (perfumes, tintas, solventes etc). A excitação de mastócitos pela combinação dos alergenos com a imunoglobulina E libera tanto substâncias préformadas (como a histamina) quanto derivados do ácido araquidônico (leucotrienos e prostaglandinas), desencadeando a crise.

A diminuição de corticóides endógenos (cortisol) está em íntima correlação com a diminuição de adrenérgicos endógenos e aumento da histamina. Como vimos, a concentração mínima de cortisol ocorre às 2h e seu efeito faz-se sentir duas horas após, portanto às 4h da madrugada, facilitando a asma noturna.

Dessa forma, podemos entender a asma noturna como a exteriorização preferencial e mais intensa da asma no período das 24 horas, o que é extremamente freqüente, fazendo parte da definição da doença em número muito grande de pacientes.

ESTUDO DA VARIABILIDADE DO CALIBRE BRÔNQUICO: METODOLOGIA

As investigações sobre variabilidade de calibre brônquico, nas condições mais habituais, consistem na determinação, ao longo do tempo, de um fluxo expiratório e, portanto, o maior ou menor grau de permeabilidade brônquica.

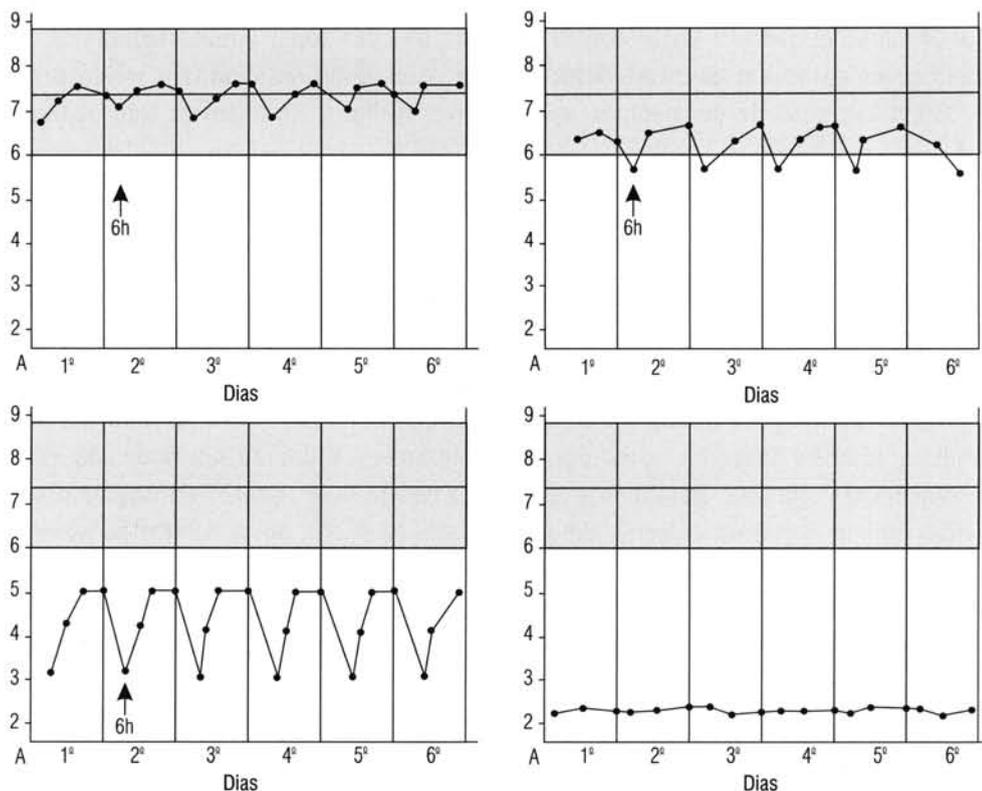
Os aparelhos mais comumente utilizados são medidores de *peak flow* por causa de sua miniaturização e baixo preço, aspectos adquiridos sem perda de precisão das medidas. Destes, o primeiro aparelho de pequeno porte lançado ao comércio foi o *mini-Wright peak flow meter*, surgido no final da década de 1970 e mais conhecido a partir de 1980. Consiste de um pequeno tubo de plástico ao qual está adaptado um bocal, no qual o paciente sopra e, através da distensão de uma mola (crítica em todo o processo e que precisa ser minuciosamente calibrada e mantida em perfeitas condições), ocorre deslocamemto de um diafragma que, por sua vez, empurra um cursor que vai apontar o valor do fluxo expiratório máximo em uma escala que se encontra na parte externa do tubo. Esse aparelho foi seguido, nesses mais de 25 anos, pelo aparecimento de aproximadamente uma dezena de outras marcas, utilizando, muitas delas, princípios diferentes de funcionamento.

Todos os medidores devem sempre ser testados quanto à confiabilidade de seus resultados. Podem ser feitos estudos com rotâmetro, seringa com leituras automáticas computadorizadas e testes contra sistemas padrões como pneumotacógrafos. Os fabricantes garantem acurácia dentro de 5%, e estudos realizados a longo prazo mostram estabilidade de medidas após muitos milhares de exames. Não obstante tudo isso, os aparelhos devem ser controlados periodicamente. O paciente deve receber um aparelho para exames domiciliares e ser treinado previamente. O treino deve ser repetido até que a pessoa a ser testada tenha aprendido de forma adequada a realizar a manobra de expiração forçada; essa manobra não precisa ir até o fim, pois o *peak flow* ocorre em torno dos primeiros 20% da manobra completa para obter a capacidade vital forçada. Em cada momento do período de teste, o paciente executa três manobras e anota o maior valor medido. Junto com o aparelho, segue uma tabela na qual estão previstas caselas para anotações nas diversas horas do dia, durante uma semana. (Pode-se também fazer os testes por duas semanas). Todas as horas do dia estão representadas, embora, geralmente só se recomende fazer quatro anotações distribuídas durante o período desperto. Em geral: 6, 12, 18 e 24h. Se os hábitos do paciente, no tocante à hora de acordar e dormir, não se adequarem a essas horas, serão feitas correções no horário estabelecido. Apenas três ou mesmo duas anotações durante um ou dois dias esporádicos não serão encorajadas, mas também não devem ser desprezadas.

Quando completado o período de observação, os dados obtidos são transformados em gráficos como os da Figura 2, nos quais se observam nitidamente diversas situações. O paciente normal representado oscila um pouco, com pequenas quedas pela manhã, mas sempre dentro da faixa de normalidade. Os asmáticos mostram variações maiores, e o enfisematoso apresenta obstrução fixa.

É aceita internacionalmente a comprovação, através de uma curva dessas, como relação de causa e efeito entre a exposição ao ambiente de trabalho e o aparecimento de broncospasmo (Figura 3). A Medicina do Trabalho em muito se beneficia com a simplicidade desse método diagnóstico de asma ocupacional.

Outros estudos podem ser feitos com esse método. Um exemplo é o acompanhamento do paciente nos dias subseqüentes a uma crise grave (Figura 4). A ascenção da curva faz-se em alguns dias, mas sempre guardando a característica de piora pela madrugada e pela manhã.

Figura 2 – Estudo das variações temporais do calibre brônquico

O controle circadiano do *peak flow* permite reconhecer diversos padrões. Os vários quadros esquematizam situações muito comuns na prática médica. A zona hachurada corresponde à faixa da normalidade. Acima e à esquerda, padrão normal, com relativa diminuição do *peak flow* medido pela manhã cedo. Todas as medidas mostram valores dentro da faixa de normalidade. Acima e à direita, asma, com acentuação do ritmo circadiano; os valores estão quase sempre dentro dos limites da normalidade, a não ser nas primeiras horas da manhã. Abaixo e à esquerda, asma com medidas anormais durante todo o dia. Além disso, grande instabilidade do calibre brônquico e acentuada diminuição do *peak flow* às 6h da manhã. Este padrão é de muito maior gravidade que o do caso anterior. Abaixo e à direita, é figurada grave obstrução permanente com pequenas variações dos valores do *peak flow*. Tal situação pode corresponder a extenso enfisema pulmonar.

Fonte: Jansen, J. M. Função pulmonar. In: Paula, A. (Org.) *Pneumologia*. São Paulo: Sarvier, 1984.

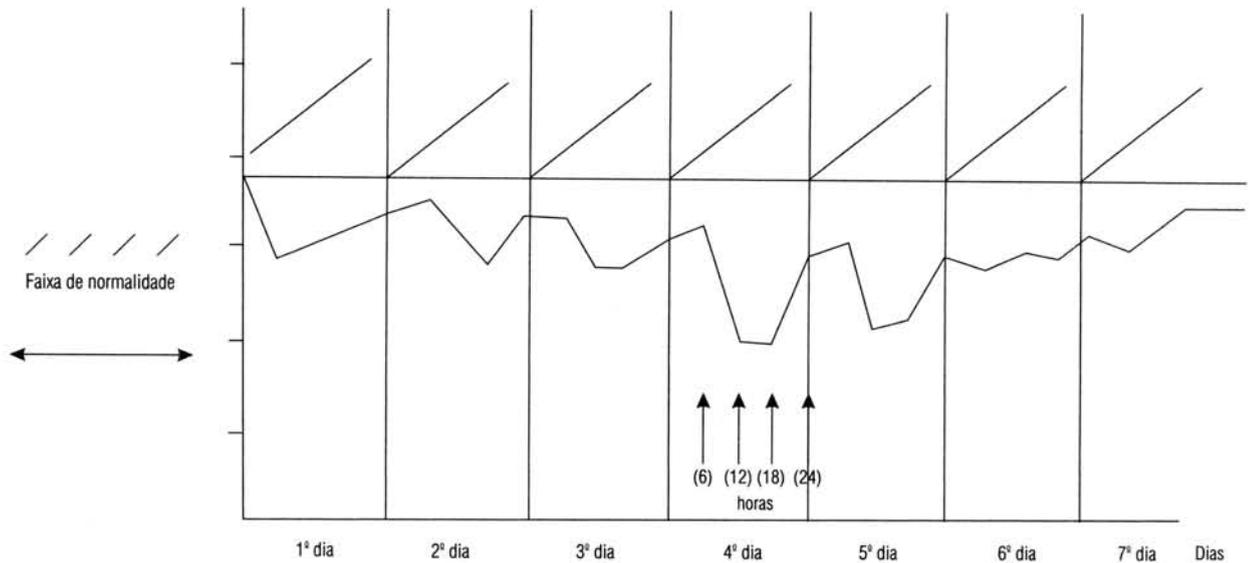
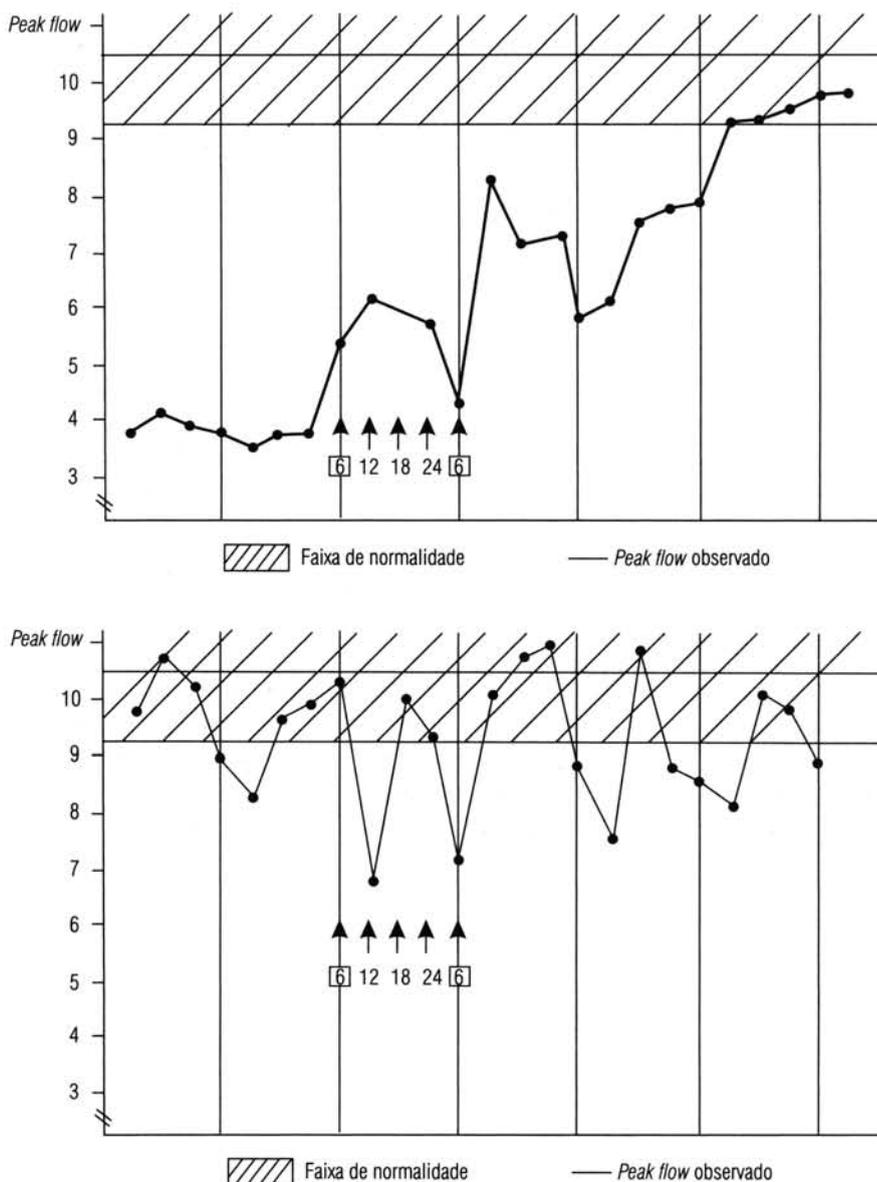
Figura 3 – Asma ocupacional

Controle circadiano do *peak flow* durante sete dias. As linhas verticais representam as separações entre os dias. A área hachurada é a faixa de normalidade. Mulher de 24 anos, trabalhando em fábrica de *jeans* há 6 meses. Relata dispnéia mais intensa após as 10h nos dias de trabalho. O melhor momento da dispnéia é ao despertar, contrariamente ao encontrado habitualmente em asmáticos. O gráfico de *peak flow* confirma as informações da paciente. Em todos os dias de trabalho, a paciente está pior nas medidas das 12 e 18h; melhora nos dois últimos dias, que são sábado e domingo, quando estava afastada das atividades profissionais. Caso de bissinose.

Figura 4 – Controle do calibre brônquico durante a recuperação de uma crise de asma

Painel superior – Controle do *peak flow* a partir do atendimento em crise (1º dia). Após o segundo dia, há flutuações com quedas na medida das 6h, porém com nítida tendência ascendente. Painel inferior – A partir do 7º dia, padrão habitual, com grandes variações e queda nas medidas das 6 e/ou 12h, quando o paciente fica fora da faixa de normalidade. (Faixa hachurada = normalidade).

Além de simples inspeção visual dessas curvas, há interesse numa expressão numérica que possa melhor traduzir as oscilações. Quando essa necessidade surgiu, o lógico foi relacionar a amplitude de variação de um determinado dia

a um ponto que poderia ser ou o maior valor ou a média de todas as medidas desse dia. Nesse momento, nasceu uma grande discussão na literatura sobre a melhor maneira de proceder. A relação à média das medidas levantava a possível vantagem de uma 'variação em torno da média', o que eliminaria a possibilidade de interpretar erroneamente um ruído biológico como um verdadeiro ritmo. Outros autores advogavam proceder à relação com o maior valor do dia porque, assim, teríamos uma noção do 'desvio abaixo da norma', índice mais adequado, pois informava sobre uma possível alteração de constricção no asmático, que tendia a promover verdadeiros mergulhos (*dips*) na permeabilidade das vias aéreas.

Prevaleceu o método de relação com o maior valor. Como o teste é feito em vários (7 a 14) dias, a prática é de calcular a variabilidade percentual de cada dia e fazer a média de todos os dias. O resultado final expressa a variabilidade do calibre brônquico do paciente, no período estudado.

Se a amplitude de variação do *peak flow* for baixa, a interpretação anteriormente relatada, que é de grande simplicidade em termos matemáticos, pode confundir um ritmo verdadeiro com um ruído biológico que contamine as medidas. Esse foi o primeiro móvel para o tratamento mais apurado dos dados de *peak flow* circadiano. Inicialmente, pensou-se que uma análise de variância poderia resolver o problema, analisando blocos de medidas feitas em diferentes momentos de diversos dias, mas esse método apenas informa se existe real diferença entre as medidas, ou seja, se existe mesmo um ritmo, sem avançar na análise do mesmo.

Outros métodos estatísticos são um refinamento muito superior aos citados anteriormente. Na verdade, utilizam modelos sinusoidais que fazem ajustamentos por regressão simples ou multivariada utilizando o método dos mínimos quadrados. Transformam os dados referentes às medidas feitas em diferentes tempos nos respectivos seno e cosseno, possibilitando o estudo por regressão linear, o que é uma simplificação metodológica muito grande. Assim, pode-se transformar o conjunto de dados numa curva sinusoidal (Figura 5) que nos informa inicialmente se o ritmo é significativo e, a seguir, detalhes da curva que representam a intensidade da variação, o período e a fase. Todas essas informações são altamente relevantes na definição das características fisiopatológicas do ritmo, com óbvias implicações clínicas (Figuras 6, 7 e 8).

Figura 5 – Curva ajustada das variações circadianas do *peak flow*

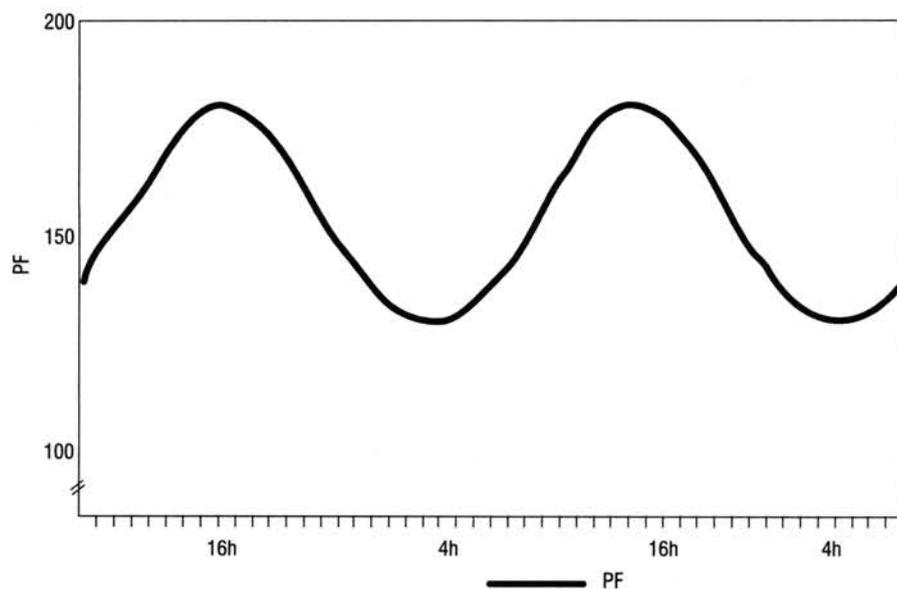
200
150
100
PF
16h 4h 16h 4h
PF

Acurva sinusoidal é uma boa representação dessas variações. (PF = *peak flow*)

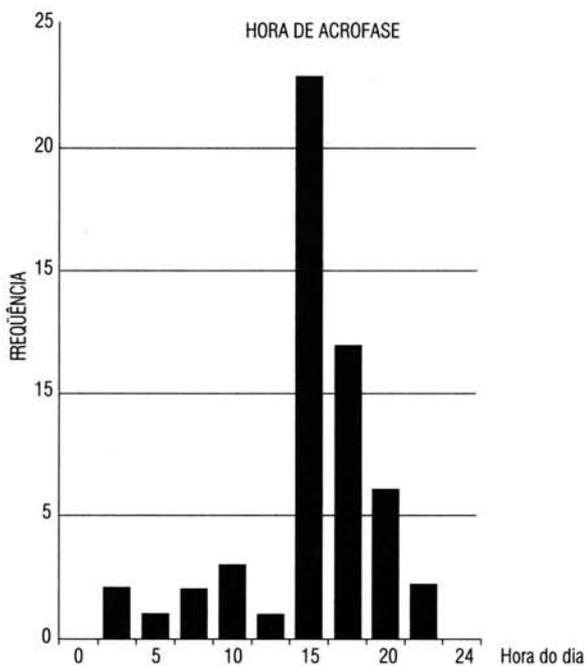
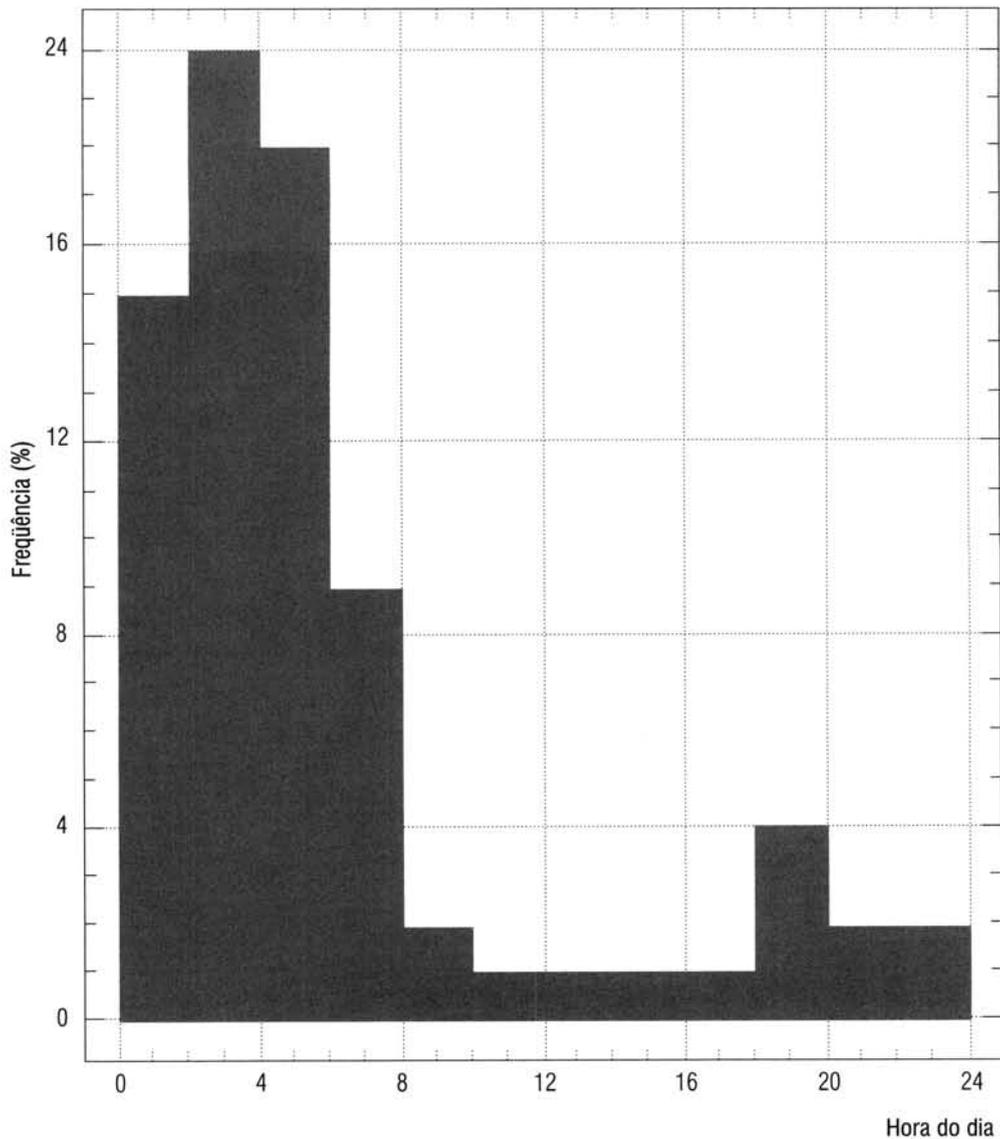
Figura 6 – Distribuição das horas de acrofase do *peak flow* (calibre brônquico)

Nota-se que em 83% dos pacientes a acrofase ocorre entre 12 e 20 horas, ou seja, 16 ± 4 horas.

Figura 7 – Histograma da hora em que ocorre a batifase em 76 pacientes estudados

Dois métodos de ajustamento dos dados de *peak flow* através de modelos regressivos do tipo sinusoidal podem ser realizados.

Um univariado:

PF = C + A cos [(2 Pit + F)/T] + e

Outro multivariado:

PF = C + V cos [(2 Pit + F)/T] + Z sen [(2 Pit + F)/T] + e

Onde:

PF = *Peak flow*
C = Constante
A = Amplitude (acrofase menos batifase)
V, Z = Coeficientes
Pi = Número pi
t = Tempo, momento do dia em que é feita a medida
F = Fase (hora da acrofase)
T = Período
e = Erro residual

Além de todos os dados da curva sinusoidal, é possível extrair um índice percentual de variação expressa como *A/m*, em que A = amplitude e m = mesor.

O método univariado cossinusal inicialmente introduzido por Halberg utiliza apenas uma variável (cosseno) na equação, enquanto o segundo modelo, proposto por Hetzel, utiliza duas variáveis (seno e cosseno). Recentemente, os dois modelos foram comparados, e o modelo multivariado de Hetzel mostrou-se, de longe, o mais adequado, coincidindo esta conclusão com a simples análise de que um modelo mais detalhado com mais de uma variável seria o melhor.

A análise estatística, como a feita com ambos os modelos apresentados, pode ser criticada por estereotipar a variação do calibre brônquico, impondo uma onda sinusoidal perfeita e regular, o que poderia não corresponder à real variação do calibre brônquico. Há indicações de que o padrão real de variação do *peak flow* mostra um ramo de queda mais agudo, à noite, e um ramo de recuperação mais lento. Seria gráfico do tipo dente de serrote. No entanto, um modelo matemático que contemplasse esse tipo de variação seria extremamente complexo e não prático.

VARIABILIDADE DO CALIBRE BRÔNQUICO EM ASMÁTICOS: CLASSIFICAÇÃO DA ASMA

A variação circadiana do calibre brônquico em asmáticos está muito ampliada em relação às pessoas normais. Considerando-se o que poderíamos chamar de índice 'clínico' dessa variação e que é a relação [(maior valor – menor valor)/maior valor]%, em adultos normais, a variação é de 5% e, em adultos com asma estável há pelo menos uma semana, é de 25%.

Fica, assim, patente que a asma é uma doença com forte componente cronobiológico, sendo este passível de medida pelos métodos apresentados. Todo método matemático, ainda mais quando estuda um fenômeno biológico, implica a busca de critérios classificatórios. Em Medicina, a classificação leva a parâmetros de gravidade. Tem sido assim com a variação circadiana do calibre brônquico. Dados recentes estabeleceram as bases para essa classificação.

Serão mostrados dados arredondados para facilitar o emprego na prática. Exporemos dados da análise 'clínica', expressa como [(maior valor – menor valor)/ maior valor]%; e análise 'estatística', expressa como (amplitude/mesor)%, com dados extraídos da equação multifatorial de Hetzel, citado anteriormente (Tabela 1).

Tabela 1 – Variação circadiana do calibre brônquico segundo os métodos 'clínico' e 'estatístico'

	Método 'clínico'	Método 'estatístico'
Asma leve	< 20%	< 15%
Asma moderada	20 a 30%	15 a 25%
Asma grave	> 30%	> 25%

Comprovou-se que ambos os métodos ('clínico' e 'estatístico') são equivalentes estatisticamente, podendo, portanto, ser utilizados de forma intercambiável. Baseados neste argumento, é preferível usar, na prática, o método 'clínico', pela sua facilidade de cálculo. Nos locais em que o método 'estatístico' puder ser realizado, podem-se auferir vantagens adicionais: uma curva sinusoidal ajustada que pode ser observada visualmente, determinação de acrofase, batifase, amplitude (A), fase, período, mesor (m) e índice de variabilidade (A/m).

CRONOTERAPIA

A asma é uma das doenças que mais tem auferido as informações de estudos cronofarmacológicos, de tal forma a melhor adaptar o horário de administração dos medicamentos. De forma prática, é possível planejar o tratamento da asma, com vistas a aproveitar as informações sobre a farmacocinética de seus medicamentos em relação ao tempo.

Dos agentes farmacológicos que influem sobre o sistema respiratório, o que mais tem sido estudado do ponto de vista cronobiológico é a teofilina. Os primeiros estudos foram experimentos com roedores, quando ficou demonstrado que os mesmos apresentavam variações circadianas na suscetibilidade a doses letais da droga. Quando uma suposta dose LD50 (dose letal para 50% do grupo) de teofilina era administrada ao meio-dia, 62% dos animais morriam, ao passo que se a mesma dose fosse administrada às 4h da madrugada, a mortalidade era de apenas 12,5%. Esse fato foi atribuído à variação circadiana da atividade de enzimas microssomais hepáticas envolvidas no metabolismo do fármaco.

Foram demonstradas diferenças de concentrações séricas de teofilina, de absorção lenta, na dependência da hora da ingestão do medicamento (Figura 9). Na tomada matutina, há aumento rápido da concentração sérica, com pico 4 horas após a ingestão e, a partir daí, queda progressiva até 12 horas após. Na tomada noturna, a absorção é mais lenta, com pico após 8 horas da ingestão, mantendo-se a concentração até 12 horas após a tomada. As concentrações séricas conseguidas com a dose noturna são cerca de 25% menores que as da dose diurna (Figura 8).

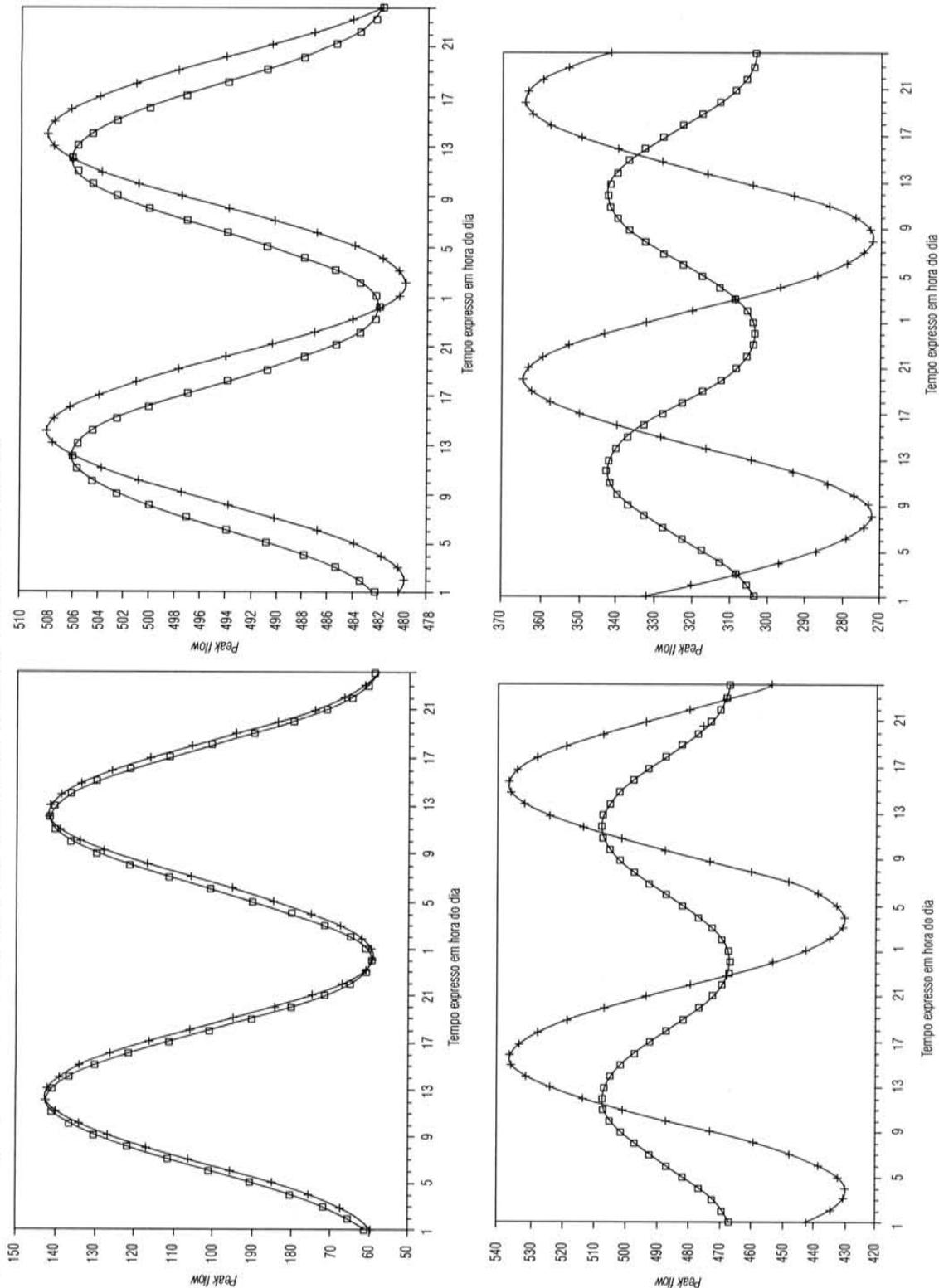
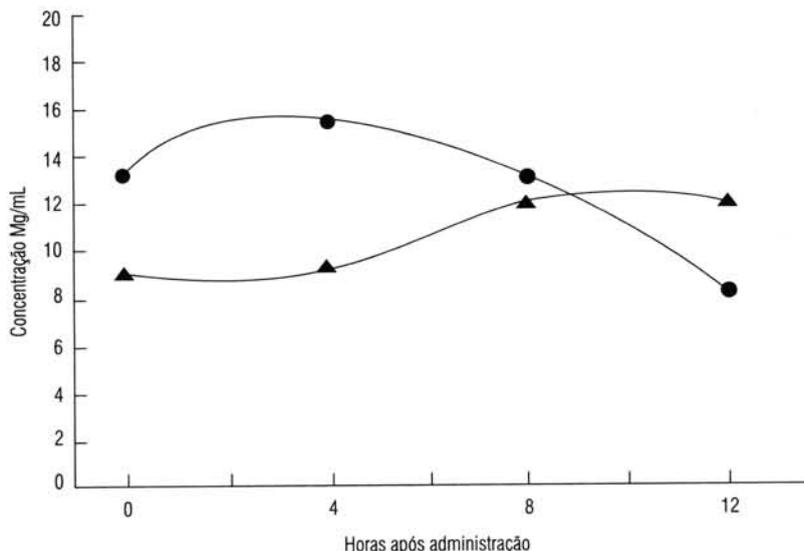
Figura 8 – Comparação entre os modelos regressivos de *peak flow* circadiano univariado e multivariado

Em A, regressões muito semelhantes; em B, regressões semelhantes, porém com pequenas diferenças de fase; em C, regressões com grandes diferenças de fase e amplitude; em D, regressões com grandes diferenças de fase e amplitude (Modelo univariado = quadrados; modelo multivariado = cruzes).

Figura 9 – Concentração sérica de teofilina após administração de preparado de ação prolongada tomado pela manhã ou à noite

Há diferença significativa (p < 0,001) de 0 a 4h e às 12h. Nota-se que, na tomada matutina, há aumento rápido da concentração sérica, com pico após 4h e, a partir daí, queda progressiva até 12h. Na tomada noturna a absorção é mais lenta, com pico após 8h, mantendo-se até as 12h (Concentrações após a tomada pela manhã = círculos; concentrações após a tomada à noite = triângulos).

A variação circadiana no tocante à farmacocinética da teofilina é importante. Assim, as doses noturnas devem ser maiores que as matutinas, principalmente em preparações de efeito prolongado, com ingestões a cada 12 horas. Devido ao retardo da absorção noturna, essa dose deve ser tomada 8 horas antes do pico de ação desejado; de modo que, se o almejado é uma ação maior às 4h da madrugada, a ingestão deve ser feita por volta das 20h cada noite, e não num horário posterior. Dessa maneira, nível sérico mais elevado de teofilina é alcançado justamente quando a obstrução das vias aéreas encontra-se mais elevada.

Outros medicamentos que também já foram estudados são os corticosteróides e alguns broncodilatadores. Dose única de prednisona às 15-16h resultou em melhora espirométrica durante a noite e redução significativa no número de todos os tipos de células inflamatórias na citologia do lavado broncoalveolar às 4h da madrugada. Os corticóides inalados também têm demonstrado maior eficácia quando utilizados tendo-se em vista a Cronofarmacologia. Triamcinolona inalatória em dose única às 15h produz melhora similar na função pulmonar durante a madrugada, na hiperresponsividade brônquica e no uso de β-agonista de resgate, se comparado ao regime de quatro vezes ao dia, sem qualquer aumento nos efeitos sistêmicos. Agentes β_2 agonistas de ação prolongada inalados que

incorporam os princípios de Cronofarmacologia, como o salmeterol e o formoterol, têm controlado os sintomas de asma noturna. Também drogas que antagonizam o sistema nervoso vagal, tais como o brometo de ipratrópio e o brometo de oxitrópio – ambos anticolinérgicos inalados –, se inalados ao deitar, reduzem o declínio matinal do fluxo aéreo em asmáticos, sendo, portanto, mais eficazes no controle dos sintomas da asma noturna.

Com base nesses conhecimentos, podemos sugerir a tabela cronoterápica para o melhor tratamento da asma (Tabela 2), quando um ou mais medicamentos podem ser utilizados, com vistas à cobertura noturna (e especialmente em torno das 4h da madrugada), conforme está demonstrado ser muito necessário. É claro que, para a cobertura dos fenômenos diurnos, pode ser necessário utilizar medicamentos pela manhã, em torno das 6 às 8h.

Tabela 2 – Cronoterapia da asma noturna

15-16h	20h	22-24h
Corticóide oral (*) e inalatório (*)	Teofilina AP (*)	β_2-agonista AP (*) Anticolinérgico (*) Antileucotrieno

AP = Ação prolongada.

(*) = Se necessário, pode-se fazer também uma dose matutina (entre 6h e 8h) para cobertura das alterações fisiopatológicas e dos sintomas diurnos.

No manejo terapêutico da asma, às vezes, ao invés de aumentar a dose de um medicamento, apenas o ajustamento da hora de administração já resolve o problema do possível efeito pouco eficaz.

BIBLIOGRAFIA

BAGG, L. R. & HUGHES, D. T. D. Diurnal variation in peak expiratory flow in asthmatics. *Eur. J. Respir. Dis.*, 61: 298-302, 1980.

BAHOUS, J.; CARTIER, A. & MALO, J. L. Monitoring of peak expiratory flow rates in subjects with mild airway hyperexcitability. *Bull. Europ. Physiopathol. Respir.*, 21: 25-30, 1985.

BALLARD, R. D. et al. Effect of sleep on nocturnal bronchoconstriction and ventilatory patterns in asthmatics. *J. Appl. Physiol.*, 67: 243-249, 1989.

BARNES, P. et al. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol. *N. Engl. J. Med.*, 303: 263-267, 1980.

BEAM, W. R.; WEINER, D. E. & MARTIN, R. J. Timing of prednisone and alterations of airways inflammation in nocturnal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 146: 1524-1530, 1992.

BELLIA, V. et al. Validation of morning dip of peak expiratory flow as an indicator of severity of nocturne asthma. *Chest*, 94: 108-110, 1988.

BOHADANA, A. B. & TECULESCU, D. B. Patterns of variation in airflow obstruction and risk of death in clinically stable asthma. *Brazilian J. Med. Res.*, 18: 157-162, 1985.

BRAMBILLA, C. et al. French Multicentre Study Group. Salmeterol compared with slow-release terbutaline in nocturnal asthma. *Allergy*, 49: 421-426, 1994.

BURGE, P. S. Problems in the diagnosis of occupational asthma. *Br. J. Dis. Chest.*, 81: 105-115, 1987.

CIPOLLA-NETO, J.; MARQUES, N. A. O. & MENNA-BARRETO, L. S. *Introdução ao Estudo da Cronobiologia*. São Paulo: Ícone, 1988.

CLARK, T. J. & HETZEL, M. R. Diurnal variation of asthma. *Br. J. Dis. Chest.*, 71: 87-92, 1977.

CLARK, T. J. The circadian rhythm of asthma. *Br. J. Dis. Chest.*, 79: 115-124, 1985.

COCHRANE, G. M. & CLARK, T. J. H. A survey of asthma mortality in patients between ages 35 and 65 in the greater London hospitals in 1971. *Thorax.*, 30: 300-315, 1975.

COE, C. I. & BARNES, P. J. Reduction of nocturnal asthma by an inhaled anticholinergic drug. *Chest.*, 90: 485-488, 1986.

CONNOLLY, C. K. Diurnal rhythms in airway obstruction. *Br. J. Dis. Chest.*, 73: 357-366, 1979.

CONNOLLY, C.K. The effect of bronchodilators on diurnal rhythms in airway obstruction. *Br. J. Dis. Chest.*, 75: 197-203, 1981.

CONNOLLY, C. K. Variation of peak expiratory flow rate (Correspondence). *Thorax.*, 36: 237-240, 1981.

D'ALONZO, G. E. et al. Twenty-four-hour lung function in adult patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 142: 84-90, 1990.

D'ALONZO, G. E. et al. Bambuterol in the treatment of asthma. *Chest*, 107: 406-412, 1995.

DAWKINS, K. D & MUERS, M. F. Diurnal variation in airflow obstruction in chronic bronchits. *Thorax.*, 36: 618-621, 1981.

DEHAMEL, F. A. The mini-Wright peak flow meter as a lung function measuring device. *NZ Med. J.*, 95: 666-669, 1982.

DETHLETSEN, U. & REPGES, R. Ein neues therapieprinzip bei nachtilchen asthma. *Med. Klin.*, 80: 44-47, 1985.

DEVRIES, K. J. et al. Changes during 4 hours in the lung function and histamine hyperreactivity of the bronchial tree in asthmatic and bonchitic patients. *Arch. Allergy Appl. Immununol.*, 20: 93-101, 1962.

FITZPATRICK, M. F. et al. Salmeterol in nocturnal asthma: a double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled â2 agonist. *BMJ*, 301: 1365-1368, 1990.

FITZPATRICK, M. F. et al. Circulating histamine and eosinophilic cationic protein levels in nocturnal asthma. *Clin. Sci.*, 83: 227-232, 1992.

FITZPATRICK, M. F. et al. Snoring, asthma and sleep disturbance in Britain: a community based survey. *Eur. Respir. J.*, 6: 531-535, 1993.

GUILLEMINAULT, C. et al. Nocturnal asthma: snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur. Respir. J.*, 1: 902-907, 1988.

HETZEL, M. R. & CLARK, T. J. Does sleep cause nocturnal asthma? *Thorax.*, 34: 749-754, 1979.

HETZEL, M. R. The pulmonary clock (Editorial). *Thorax.*, 36: 481-486, 1981.

HETZEL, M. R. La variation diurne du débit expiratoire de pointe: un signe diagnostique pathognomonique? *Triangle*, 29: 21-31, 1989.

HETZEL, M. R & CLARK, T. J. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax.*, 35: 732-738, 1980.

HETZEL, M. R.; CLARK, T. J. & BRAUTHWAITE, M. A. Asthma: analysis of sudden death and ventilatory arrests in hospital. *BMJ*, 1: 808-811, 1977.

HIGGINS, B. G. et al. The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 140: 1368-1372, 1989.

HOROWITZ, R. J. & LEMANSKE JUNIOR, R. F. Allergic disease: pathophysiology and immunopathology. In: LIEBERMAN, P. & ANDERSON, J. (Eds.) *Allergic Diseases: diagnosis and treatment*. Totowa: Humana Press Inc., 1997.

HRUBY, J. & BUTLER, J. Variability of routine pulmonary function tests. *Thorax.*, 30: 548-553, 1975.

IRVIN, C. G.; PAK, J. & MARTIN, R. J. Airway-parenchyma uncoupling in nocturnal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 161: 50-56, 2000.

ISLES, A. F. et al. Circadian variation in theophylline disposition. In: JONKMAN, J. H. G.; JENNE, J. N. & SIMONS, F. E. R. (Eds.) *Sustained Release Theophylline*. Amsterdam: Excerpta Media, 1984.

JANSEN, J. M. *Variação circadiana do calibre brônquico na asma brônquica*, 1995. Tese (Concurso para Professor Titular), Rio de Janeiro: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

JANSEN, J. M.; PLOTKOWSKI, L. M. & BOHADANA, A. B. The control of the lung function at home with the peak flow meter. *Ann. Allergy*, 51: 404, 1983.

JANSEN, J. M. et al. Controle do calibre brônquico pela medida seriada de "peak flow" em crianças com asma estável. *J. Pneumol.*, 10: 70, 1984.

JARJOUR, N. N. & BUSSE, W. W. Cytokines in bronchoalveolar lavage fluid of patients with nocturnal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 152: 1474-1477, 1995.

JARJOUR, N. N. ; LACOUTURE, P. G. & BUSSE, W. W. Theophylline inhibits the late asthmatic response to nighttime antigen challenge in patients with mild atopic asthma. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.*, 81: 231-236, 1998.

JOHNSON, M.. The beta-adrenoceptor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 158: S146-S153, 1998.

KAM, J. C. et al. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor binding affinity and T cell response in glucocorticoids. *J. Immunol.*, 151: 3460-3466, 1993.

KRAFT, M. et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 154: 1505-1510, 1996.

KRAFT, M. et al. Nocturnal asthma is associated with reduced glucocorticoid receptor binding affinity and decreased steroid responsiveness at night. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 103: 66-71, 1999.

LANGDON, C. G. & LAPSEV, L. J. Fluticasone propionate and budesonide in adult asthmatics: a comparison using dry powder inhaler devices. *Br. J. Clin. Res.*, 5: 85-99, 1994.

LOCKEY, R. F. et al. Nocturnal asthma: effect of salmeterol on quality of life and clinical outcomes. *Chest.*, 115: 666-673, 1999.

MANSFIELD, I. E. & STEIN, M. R. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann. Allergy*, 41: 224-226, 1978.

MARRIL, C. G. Calibration and stability of standard and mini-Wright peak flow meters. *Ann. Allergy*, 46: 70-73, 1981.

MARTIN, R. J. et al. Circadian variations in theophylline on nocturnal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 139: 475-478, 1989.

MARTIN, R. J.; CICUTTO, L. C. & BALLARD, R. D. Factors related to the nocturnal worsening of asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 141: 33-38, 1990.

MARTIN, R. J. et al. Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 143: 351-357, 1991.

MARTIN, R. J. Nocturnal asthma: circadian rhythms and therapeutic interventions. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 147: S25-S28, 1993.

MARTIN, R. J. Nocturnal asthma: an overview. In: MARTIN, R. J (Ed.). *Nocturnal Asthma: mechanisms and treatment*. Mount Kisco: Futura, 1993.

MARTIN, R. J. & BANKS-SCHLEGEL, S. Chronobiology of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 158: 1002-1007, 1998.

MOHIUDDIN, A. A. & MARTIN, R. J. Circadian basis of the late asthmatic response. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 143: 351-357, 1991.

MORRISON, J. F.; PEARSON, S. B. & DEAN, H. G. The parasympathetic nervous system in nocturnal asthma. *BMJ*, 296: 1427-1429, 1988.

MORRISON, J. F. & PEARSON, S. B. The effect of the circadian rhythm of vagal activity on bronchomotor tone in asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 28: 545-549, 1989.

MUIR, J. F.; BERTIN, L. & GEORGES, D. French Multicentre Study Group. Salmeterol versus slow-release theophylline combined with ketotifen in nocturnal asthma: a multicentre trial. *Eur. Respir. J.*, 5: 1197-1200, 1992.

MUNTNER, S. Maimonides' treatise on asthma. *Dis. Chest.*, 54: 48-52, 1968.

NATIONAL ASTHMA EDUCATION PROGRAM. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Maryland: National Institutes of Health, 1991. (Publication n. 91-3042)

NATIONAL ASTHMA EDUCATION PROGRAM. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J. Allergy Cl. Immunol.*, 88(3): 1-146, 1992. (Parte 2)

PETTY, T. L. Circadian variations in chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.*, 85(supl. 1B): 21-23, 1988.

PEUNURY, J. J. *Histoire Illustríe de l'Asthme*. Paris: R. Dalosta, 1984.

PINCUS, D. J.; BEAM, W. R. & MARTIN, R. J. Chronobiology and chronotherapy of asthma. *Clin. Chest. Med.*, 16(4): 699-713, 1995.

PINCUS, D. J. et al. Chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 95: 1172-1178, 1995.

PLOTKOWSKI, L. M. *Asma ocupacional*, 1988. Monografia (Especialização em Medicina Ocupacional), Niterói: Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense.

PLOTKOWSKI, L. M. & JANSEN, J. M. Avaliação da gravidade do ataque agudo da asma brônquica. *JBM*, 44(6): 86-90, 1983.

RABE, K. F. et al. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 147: 1436-1441, 1993.

RAMSDALE, E. H.; MORRIS, M. M. & HARGREAVE, F. E. Interpretations of the variability of peak flow in chronic bronchits. *Thorax*, 41: 771-776, 1986.

REINBERG, A. et al. Circadian changes in effectiveness of corticosteroids in eight patients with allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 71: 425-433, 1983.

RHIND, G. B. et al. Sustained release choline theophylline in nocturnal asthma. *BMJ*, 291: 1605-1607, 1985.

ROBERTSON, D. G. et al. Late asthmatic responses induced by ragweed pollen allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 54: 244-254, 1974.

ROBERTSON, C. F.; RUBINFELD, A. R. & BOWEJ, G. Deaths from asthma in Victoria; a 12-month survey. *Med. J. Aust.*, 152: 511-517, 1990.

ROBIN, E. D. Some interrelations between sleep and disease. *Arch. Intern. Med.*, 102: 269-275, 1958.

ROHATGI, N. & SLY, R. M. Comparison of pulmonary monitor and wright peak flow meters. *J. Asthma Res.*, 17: 149-152, 1980.

RYAN, G. et al. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after brochodilator, and airway caliber. *Thorax*, 37: 423-429, 1982.

SELBY, C. et al. Inhaled salmeterol or oral theophylline in nocturnal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 155: 104-108, 1997.

SMOLENSKY, M. H. & MARTIN, R. J. Nocturnal asthma: role of circadian rhythms in its mechanisms and therapy. *Chronobiol. Int.*, 16(5): 7-9, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Terceiro Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 2002.

SOUTAR, C. A. et al. Nocturnal and morning asthma: relationship to plasma corticosteroid and response to cortisol infusion. *Thorax*, 30: 436-440, 1975.

SPECTOR, S. L.; SMITH, L. J. & GLASS, M. The accolate trialists group. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204.219, a leukotriene D_1 receptor antagonist in subjects with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 150: 618-623, 1994.

STORMS, W. W. et al. Nocturnal asthma symptoms may be more prevalent than we think. *J. Asthma*, 31: 313-318, 1994.

SZEFLER, S. J. et al. Plasma histamine, epinephrine, cortisol, and leukocyte b adrenergic receptors in nocturnal asthma. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 49: 59-68, 1991.

TAN, W. C. et al. Effects of spontaneous and simulated gastroesophageal reflux on sleeping asthmatcs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141: 1394-1399, 1990.

TURNER-WARWICK, M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br. J. Dis. Chest.*, 71: 73-86, 1977.

TURNER-WARWICK, M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am. J. Méd.*, 85: 6-8, 1988.

VILLANOVA, C. A. C. *Tosse crônica*, 1996. Tese de Doutorado, Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

WENZEL, S. E. et al. Effect of 5-lipoxygenase inhibition on bronchoconstriction and airway inflammation in nocturnal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 152: 897-905, 1995.

WHYTE, K. F. & DOUGLAS, N. J. Posture and nocturnal asthma. *Thorax*, 44: 579-584, 1989.

WOLSTENHOLME, R. J & SHETTAR, S. P. Comparison of fenoterol with ipratropium bromide (Duovent) and salbutamol in young adults with nocturnal asthma. *Respiration*, 55: 152-157, 1989.

WOOLCOCK, W. Use of corticosteroids in treatment of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 84: 975-978, 1989.

WRIGHT, B. M. A miniature Wright peak-flow meter. *Brit. Med. J.*, 2: 1627-1628, 1978.

SITES DA INTERNET RECOMENDADOS

http://studenthealth.oregonstale.edu/topics/nocturnal-asthma.php.

www.mssm.edu/msjournal/69/v693_140_147.pdf.

www.jcaai.org/pp/asthma_special_conditions_ref_def.asp.

http://chronobiologyrhythms.blogspot.com.

http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa_files/RFA_HL_99_011.html.

www.asmabronquica.com.br.

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

Flávio Magalhães
Anamelia Costa Faria

INTRODUÇÃO

Definição

As apnéias (períodos breves de parada respiratória) e as hipopnéias (marcada redução do volume corrente) são eventos comuns em adultos durante o sono.

A síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS) é definida através do índice de apnéia-hipopnéia por hora (IAH) – número total de apnéias e hipopnéias dividido pelo número de horas de sono. Quando este índice for igual ou maior que cinco eventos por hora de sono e estiver associado à sonolência diurna excessiva, o diagnóstico de SAHOS fica estabelecido.

Epidemiologia

A apnéia do sono ocorre em 4% dos homens e 2% das mulheres entre 30 e 60 anos de idade. A prevalência é maior (24% em homens e 9% em mulheres) se for usado apenas o IAH como definição da SAHOS. Estudos recentes mostram que a diferença dos percentuais entre os sexos se reduz após os 60 anos.

Como os pacientes com SAHOS procuram atendimento médico mais vezes do que a população geral antes do diagnóstico, o custo econômico da SAHOS não tratada é estimado na casa dos bilhões de dólares.

Classificação

Quanto à gravidade, a SAHOS é classificada como:

- leve – quando o IAH for igual ou maior que 5 e menor que 15 eventos por hora;
- moderada – quando este índice for igual ou maior que 15 e menor que 30 eventos por hora;
- grave – quando o IAH for igual ou superior a 30 eventos por hora.

Quanto à origem, as apnéias são classificadas como:

- obstrutivas – quando o fluxo aéreo é interrompido por obstrução na via aérea superior, apesar da persistência dos movimentos ventilatórios;
- centrais – quando a ventilação cessa por ausência de impulsos dos neurônios respiratórios e conseqüente imobilidade dos músculos respiratórios;
- mistas – quando o fluxo cessa inicialmente por causa central e, posteriormente, por obstrução. Isso ocorre quando os movimentos ventilatórios reiniciam contra a via aérea ocluída.

Diagnóstico Diferencial da Apnéia Obstrutiva

O diagnóstico diferencial da SAHOS incui várias doenças ou condições. Dentre elas, destacamos:

- ronco simples;
- apnéia central do sono;
- outros distúrbios do sono que podem causar sonolência diurna (privação do sono, alteração do ritmo circadiano, narcolepsia e síndrome das pernas inquietas).

HISTÓRICO

O primeiro relato da SAHOS descreve a respiração laboriosa, a sonolência e a dificuldade em despertar de Dionísio, tirano da Heracléia, na Ásia Menor, em 360 a.C. O tratamento proposto foi a introdução de agulhas num local onde causasse dor, despertando-o e devolvendo-lhe a respiração. A partir de então, apenas em 1816, William Wadd, cirurgião do rei da Inglaterra, relatou a associação entre obesidade, respiração periódica e sonolência diurna.

Em 1836, Charles Dickens publicou o *Diário Póstumo do Clube Pickwick*, no qual o personagem Joe, um menino gordo e de face avermelhada passava a maior parte do tempo comendo ou dormindo em meio a situações cômicas.

No século XX, vários autores usaram o termo "pickwickiano" ao descrever os sintomas da SAHOS.

Em 1956, Burwell descreveu de forma científica e moderna a "síndrome pickwickiana". A importância desse trabalho foi levar ao domínio médico o que até então era considerado apenas cômico. Entretanto, hoje em dia, recomenda-se evitar este termo, já que pode causar confusão com um falso epônimo.

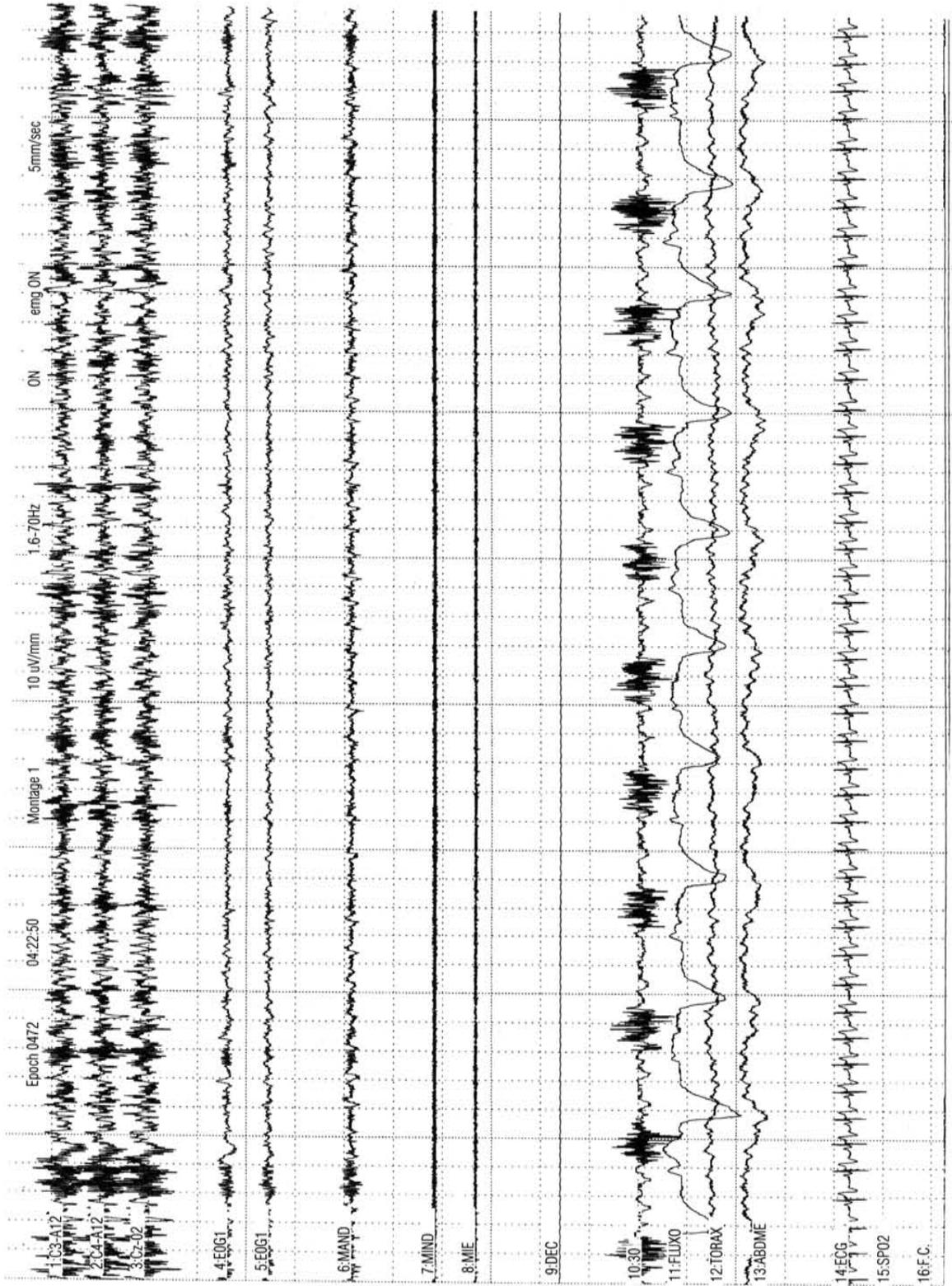
Em 1965, com o advento da polissonografia, os pacientes com roncos, sonolência diurna e obesidade começaram a ser estudados. Foi observado que eles apresentavam despertares repetidos que eram precedidos por paradas respiratórias. A causa das apnéias e dos despertares, entretanto, permaneceu desconhecida até que os pacientes com a síndrome foram submetidos à traqueostomia. O registro polissonográfico após este procedimento confirmou a ausência das apnéias e dos despertares.

Finalmente, em 1973, Guilleminault reuniu os elementos sobre a causa, os sinais e os sintomas e denominou corretamente a síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono.

FISIOPATOLOGIA

O sítio da obstrução da via aérea superior é a faringe, cuja estrutura é extremamente complexa por ser um órgão comum ao sistema respiratório e digestório. Os músculos da faringe desempenham diversas funções, incluindo deglutição, fonação e manutenção da via aérea permeável durante a inspiração. Sua luz, durante a inspiração, reflete o balanço entre a pressão negativa de sucção colapsante e a força dilatadora dos músculos.

Durante a vigília, a patência da faringe é mantida por ativação neuromuscular contínua dos músculos pelo sistema nervoso central. Esta ativação torna-se reduzida durante o sono. A combinação desta atividade neural reduzida com anormalidades anatômicas da faringe, como o excesso de tecido na porção posterior desse órgão ou no palato mole e a macroglossia, predispõem às hipopnéias e apnéias. A ativação neural também é atenuada pelo álcool, anestesia, privação do sono e sedativos. Os receptores de propriocepção situados nas vias aéreas e no tórax e a estimulação química por hipercapnia e hipóxia aumentam a ativação neural da faringe.

O estreitamento da faringe pode ser periódico ou não periódico. A obstrução periódica produz as apnéias e as hipopnéias intercaladas com fluxo aéreo normal. Na obstrução não periódica, existe uma elevação sustentada da resistência ao fluxo aéreo, com ou sem dessaturação. Este aumento na resistência ao fluxo de ar pode fragmentar o sono e causar sonolência diurna. É a chamada 'síndrome de resistência das vias aéreas superiores' (SRVAS), também descrita inicialmente pelo grupo de Stanford liderado por Guilleminault (Figura 1).

Tanto a apnéia quanto a hipopnéia geram hipercapnia e hipóxia. O esforço respiratório aumenta progressivamente em resposta a estes estímulos e eventualmente causa um microdespertar (*arousal*). O microdespertar, por sua vez, gera uma onda de atividade dos músculos dilatadores da faringe e reverte a obstrução da via aérea. Este processo repete-se continuamente durante a noite, levando à hipóxia e hipercapnia intermitentes, fragmentação do sono e estimulação adrenérgica.

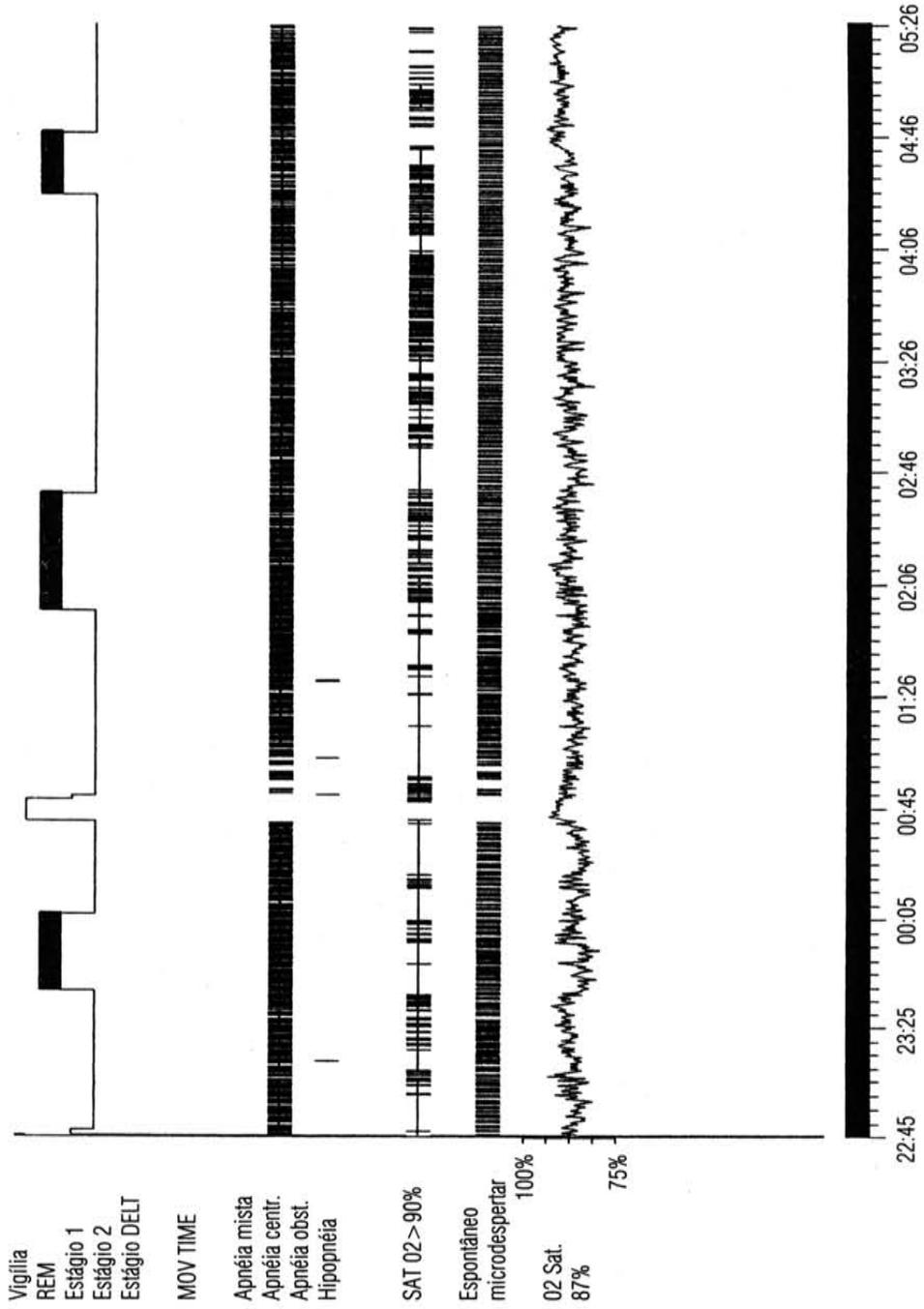
Fatores de risco incluem obesidade (IMC > 30 kg/m^2), circunferência do pescoço elevada (> 40 cm), sexo masculino, idade acima de 40 anos, história familiar de SAHOS, anormalidades craniofaciais (retrognatia, protrusão dentária, má oclusão dentária, deslocamento da articulação temporomandibular durante abertura da boca, macroglossia, úvula alongada, mandíbula ou maxila estreitas, estreitamento da região retroglossal, hipertrofia de mandíbula, hipertrofia adenoidiana e desvio de septo), síndrome de Down, doença de Marfan, hipotireoidismo e acromegalia, ingestão de álcool antes de dormir, alergias respiratórias e obstrução nasal de qualquer etiologia.

QUADRO CLÍNICO

Deve-se suspeitar de SAHOS em pacientes obesos, hipertensos, roncadores habituais e sonolentos. A circunferência do pescoço é um preditor de SAHOS.

Os sintomas de SAHOS podem ser divididos em diurnos e noturnos, sendo os diurnos resultantes da fragmentação do sono. Os noturnos incluem roncos, apnéias presenciadas, abalos corporais, roncos ressucitadores, engasgos, insônia, dispnéia, sudorese, nictúria, boca seca e sintomas de refluxo gastroesofágico. Os principais sintomas diurnos são sonolência excessiva inexplicável e cansaço, cefaléia matinal, lapsos de memória, dificuldade de concentração, alterações de personalidade, irritabilidade, agressividade, depressão, ansiedade, diminuição da libido e impotência.

Como os múltiplos despertares causam má qualidade do sono (Figura 2), as queixas de sono não restaurador e fadiga crônica são comuns nos pacientes com SAHOS que, com freqüência, são rotulados como portadores de depressão. Farney e colaboradores observaram que a probabilidade do diagnóstico de SAHOS é maior na população que faz uso de antidepressivos. No mesmo estudo, os autores também testaram a população que usa anti-hipertensivos, chegando à mesma conclusão. A probabilidade do diagnóstico de SAHOS é ainda maior nos pacientes que usam ambas as medicações simultaneamente.

Figura 2 – Hipnograma de um paciente de 52 anos, com roncos e sonolência excessiva diurna. Ausência de sono delta; IAH = 82 eventos/hora; $SatO_2$ mínima de 80%

Em estudo sobre sonolência e qualidade de vida dos pacientes com SAHOS, os autores concluíram que os índices IAH e de microdespertares se correlacionam com o valor da escala de sonolência de Epworth. Não houve correlação positiva entre a pontuação geral da pesquisa de depressão SF-36 e o IAH, mas sim da percepção subjetiva da performance física e do índice de microdespertares.

Os efeitos a longo prazo da SAHOS incluem hipertensão arterial sistêmica, doença cardiovascular, acidente vascular encefálico, hipertensão pulmonar, maior incidência de acidentes automobilísticos e maior freqüência de morte súbita. Todos esses efeitos fazem da SAHOS uma doença de importante impacto socioeconômico.

A gravidade da apnéia correlaciona-se à dificuldade para se controlar a pressão arterial. Entretanto, o mecanismo pelo qual a apnéia do sono contribui para o desenvolvimento de hipertensão resistente (hipertensão mal controlada apesar de três ou mais drogas anti-hipertensivas) permanece obscuro. David Calhoum e colaboradores determinaram a atividade da renina plasmática, a concentração plasmática de aldosterona e a excreção de aldosterona, em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) resistente, e encontraram excreção urinária de aldosterona mais elevada em pacientes com sintomas de SAHOS. Os autores concluíram que a apnéia do sono contribui para o desenvolvimento de HAS resistente, estimulando a excreção de aldosterona.

Numa coorte envolvendo 20 pacientes (12 com SAHOS), um estudo concluiu que as anormalidades autonômicas sugestivas de aumento do tônus adrenérgico estavam associadas a SAHOS leve. Estas anormalidades podem ser secundárias, mas também podem preceder o desenvolvimento da apnéia do sono. A elevação do tônus adrenérgico pode predispor à isquemia cardíaca em pacientes com SAHOS, além de doença coronariana. Também foi encontrada capacidade de fibrinólise reduzida nos pacientes com apnéia, o que contribui para o risco de isquemia miocárdica.

Porthan e colaboradores não conseguiram provar que a população de indivíduos com SAHOS tem maior prevalência de fibrilação atrial do que a população geral. Entretanto, observaram que os pacientes com fibrilação atrial têm um número maior de apnéias e mais sonolência diurna.

Um estudo com 210 pacientes com apnéia do sono não tratada demonstrou taxa de colisão de veículos três vezes maior nestes pacientes do que na população geral. O fato foi atribuído à sonolência diurna excessiva gerada pelos múltiplos microdespertares durante o sono. De forma interessante, a taxa de acidentes automobilísticos caiu para o nível do grupo controle após tratamento com CPAP nasal.

A apnéia do sono pode causar hipertensão pulmonar leve. Mas, em geral, não leva a quadro de insuficiência cardíaca direita clinicamente significativo na ausência de hipoxemia diurna ou de doença pulmonar coexistente (*overlap syndrome*).

Outro efeito da SAHOS ocorre nos pacientes asmáticos, em que há aumento da gravidade e da freqüência dos sintomas, principalmente no início da manhã. O mecanismo deste efeito permanece desconhecido. O tratamento com CPAP nasal resulta em melhor controle dos sintomas.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) pode coexistir com a SAHOS. Aproximadamente 10% dos pacientes com DPOC também têm apnéia. Entretanto, a dessaturação noturna no paciente com DPOC provém da hipoventilação associada ao sono REM, do desequilíbrio entre ventilação e perfusão e da redução da capacidade residual funcional, e não da apnéia. Nos pacientes com ambas as morbidades, a hipoxemia noturna é mais acentuada.

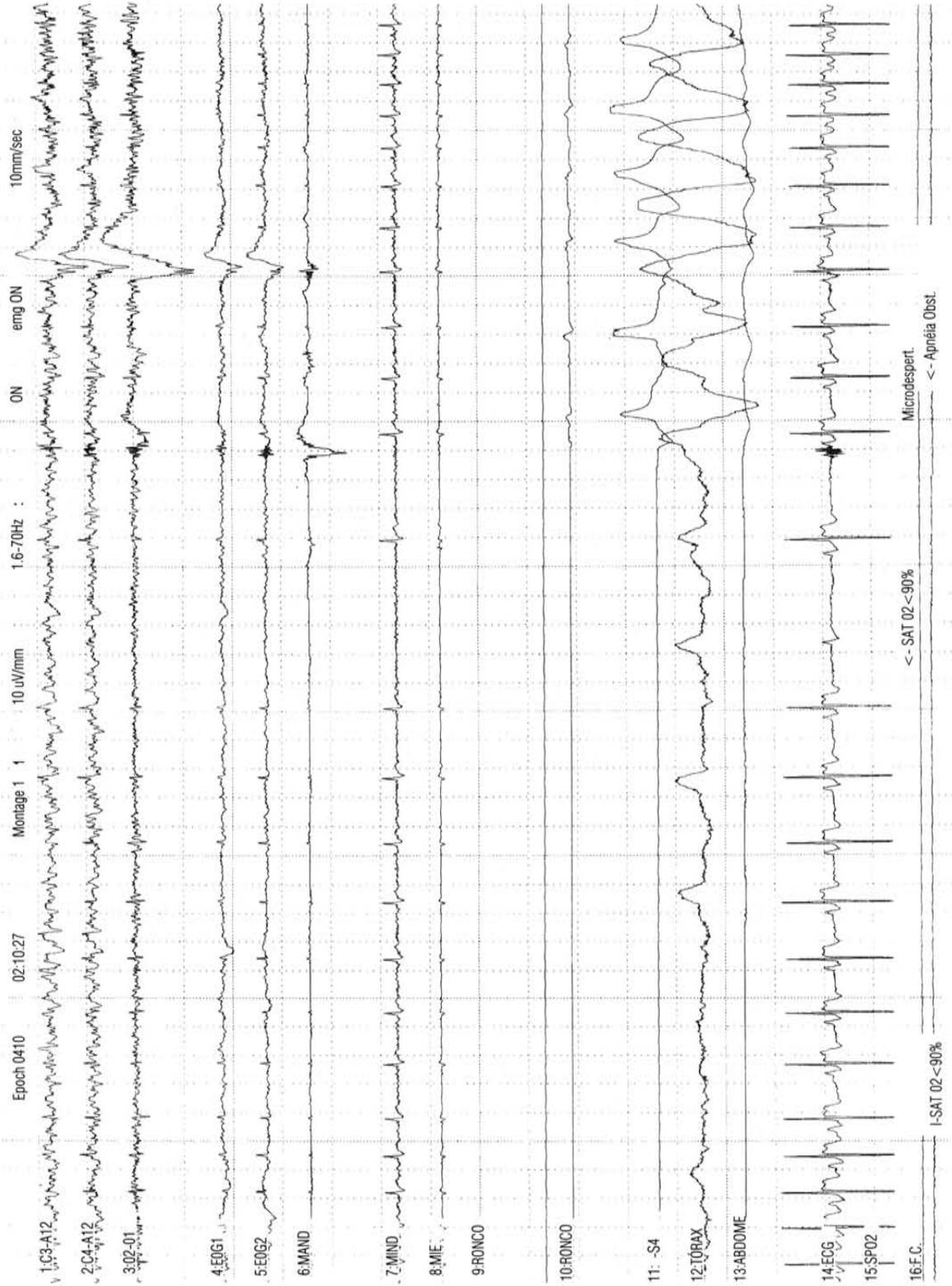
Dentre os vários efeitos a longo prazo da SAHOS, destacam-se:

- Isquemia cardíaca: a hipoxemia e o aumento do tônus adrenérgico que ocorrem durante a noite como resultantes das apnéias e das hipopnéias podem predispor a isquemia cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana. O risco de infarto do miocárdio é maior durante o nadir da saturação de oxigênio, quando a freqüência cardíaca e a pressão arterial estão elevadas. Além disso, já foi relatada uma menor capacidade de fibrinólise nos pacientes com SAHOS, aumentando ainda mais a possibilidade de oclusão coronariana.

- Arritmias: Hoffstein e Mateika detectaram arritmia em 58% dos pacientes com SAHOS. Os pacientes com apnéia do sono e arritmia têm IAH mais elevado e maior hipoxemia. As arritmias mais comuns são a bradicardia durante a fase de apnéia, seguida da taquicardia. É possível observar nos canais de EEG atividade elétrica que indica um microdespertar (Figura 3). Outras arritmias encontradas nestes pacientes são parada sinusal, bloqueio AV de segundo grau, fibrilação atrial paroxística, *flutter* atrial, extra-sístoles e taquicardia ventricular não sustentada.

- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC): como a apnéia do sono aumenta a atividade simpática, os pacientes com ICC podem ter seu processo de doença cardíaca acelerado. O tratamento com CPAP nasal em pacientes com SAHOS e ICC aumenta a sensibilidade dos barorreceptores e regula o ponto de operação destes receptores a um nível mais baixo de pressão sanguínea, melhorando assim o controle neural da freqüência cardíaca. Ao controlar as apnéias, o CPAP também elimina as elevações da pressão arterial. Estes efeitos combinados levam à redução da pós-carga, o que em última análise melhora a função cardíaca.

- Doença cerebrovascular: a perfusão cerebral flutua durante as apnéias, podendo haver comprometimento do fluxo sanguíneo a áreas onde já havia má circulação. Foi encontrada *odd ratio* de 8 para ocorrência de acidente vascular cerebral em pacientes com apnéia presenciada, sonolência, obesidade e roncos.

Figura 3 – Homem de 52 anos apresentando bradicardia ao término de uma apnéia seguida de taquicardia

- Alterações inflamatórias: existem evidências convincentes de que a SAHOS está associada à inflamação nas vias aéreas superiores. Olopade e colaboradores mediram o pentano exalado (como indicador de stress oxidativo) e o óxido nítrico (como indicador de inflamação) em 20 pacientes com apnéia e oito controles saudáveis. Relataram que o pentano e o óxido nítrico exalados estavam elevados após o sono somente nos pacientes com SAHOS. Carpagnano encontrou níveis elevados de 8-isoprostano (um outro indicador de estresse oxidativo) e IL-6 exalados em 18 pacientes com apnéia do sono. Estas alterações se correlacionaram com o IAH.
  Também já existem evidências de que a SAHOS está associada a alterações nos indicadores de inflamação sistêmica. Shulz e colaboradores avaliaram a geração de superóxido neutrofílico em 18 pacientes com apnéia e encontraram geração maior nestes pacientes quando comparada aos controles. Tal efeito desaparece imediatamente com o uso do CPAP nasal. Dyugovskaya e colaboradores demonstraram que a produção de espécimes reativos de oxigênio por monócitos e granulócitos está aumentada em pacientes com SAHOS, um efeito que também desaparece com o CPAP. Estes estudos comprovam o papel da hipóxia intermitente em promover injúria e resposta inflamatória em pacientes com síndrome da apnéia do sono. Este conceito também foi comprovado por outros dois estudos que encontraram redução do óxido nítrico circulante nos pacientes com apnéia, o que também é revertido pelo CPAP nasal. Também foi relatada a presença de níveis circulantes mais elevados de moléculas de adesão intercelular 1, IL-8 e proteína quimiotática de monócitos nos pacientes com apnéia do sono. Essas alterações podem ser revertidas pelo CPAP nasal. Pode-se especular que este efeito pró-inflamatório da SAHOS contribui para doença cardiovascular e gravidade da asma.
- Função neurocognitiva: já está estabelecido que a apnéia do sono causa sonolência diurna, depressão e redução da função neurocognitiva, pelo menos em parte devido à fragmentação do sono. É nítida a espetacular reversão destes sintomas com o uso de CPAP nasal.

EXAMES COMPLEMENTARES

A presença dos sintomas típicos da apnéia do sono aumenta a probabilidade de SAHOS, mas não é suficiente para estabelecer o diagnóstico. O diagnóstico definitivo da síndrome requer o estudo do sono.

A polissonografia (PSG) é, em geral, o método recomendado para avaliar pacientes com distúrbio do sono, sendo considerada o padrão-ouro para diagnóstico de SAHOS. Durante o exame, o sono é registrado e seu estágio é determinado através de eletroencefalografia (EEG), eletrooculografia (EOG) e eletromiografia (EMG).

Os episódios de apnéia e hipopnéia são definidos como uma diminuição substancial do fluxo de ar ou do volume corrente freqüentemente acompanhada por um decréscimo da saturação de oxigênio (medida através do oxímetro digital) e concluída com um microdespertar (intervalo de três segundos ou mais no qual o padrão eletroencefalográfico indica que o paciente 'microdespertou'). Entretanto, o método ideal para registrar a respiração e os critérios para definir os distúrbios ventilatórios, especialmente a hipopnéia, permanecem controversos. Os sensores de pressão são hoje os mais utilizados por sua capacidade de identificar alterações de fluxo nos portadores de SRVAS. Além disso, os movimentos do abdome e tórax durante a ventilação, os movimentos dos membros inferiores e o eletrocardiograma (ECG) também são monitorizados.

Como o acesso ao laboratório do sono pode ser difícil, é possível realizar a PSG com monitores portáteis em casa ou no hospital. Uma metanálise concluiu que a qualidade da maioria deles não é boa. Porém, outros estudos a este respeito estão em andamento.

TRATAMENTO

O médico não deve tratar a SAHOS baseando-se somente no IAH, pois este índice correlaciona-se fracamente com a qualidade de vida, com a gravidade dos sintomas e com o risco de acidentes de trânsito. Assim, a abordagem de um paciente com polissonografia positiva para SAHOS deve ser guiada pela probabilidade clínica de eventos cardíacos e cerebrovasculares, pela gravidade dos sintomas diurnos e pelo impacto do distúrbio respiratório sobre a qualidade de vida do indivíduo.

Tratamento Conservador

Além de tratar o sítio de obstrução propriamente dito, os fatores de risco para a apnéia do sono devem ser modificados, incluindo:

- controlar o peso: a relação entre perda de peso e redução das apnéias parece ser curvilínea, podendo ocorrer uma grande perda de peso sem uma redução significativa do índice de apnéia-hipopnéia; o emagrecimento, de forma isolada, não cura a SAHOS na maioria dos pacientes;
- evitar privação do sono;
- parar de fumar;
- evitar álcool, pelo menos quatro horas antes de dormir, e sedativos;
- evitar decúbito dorsal: os pacientes com apnéia leve e os não obesos respondem melhor à terapia posicional, mas a resposta à mudança de decúbito deve ser confirmada pela polissonografia.

CPAP Nasal

O tratamento com CPAP nasal foi descrito pela primeira vez em 1981, por Sullivan. Desde então, tornou-se a modalidade de tratamento mais efetiva para o tratamento da apnéia do sono. O CPAP previne as apnéias e as hipopnéias fornecendo uma pressão de ar secundária através de uma máscara nasal ou facial que impede o colapso da faringe.

A aderência ao tratamento com CPAP nasal é mais provável quando o paciente tem sonolência diurna excessiva e percebe a imediata melhora deste sintoma com o uso do aparelho. A educação exaustiva do paciente e o suporte médico são imprescindíveis.

Os efeitos colaterais do CPAP costumam ser raros e leves, incluindo rinorréia, congestão nasal, ressecamento nasal, conjuntivite quando há escape de ar pela máscara nasal, abrasão na pele (muito rara com o uso da máscara de silicone), claustrofobia e aerofagia.

A congestão nasal e a intolerância à máscara são os efeitos que mais comumente levam ao abandono do tratamento com CPAP. Vários tipos de máscara são disponíveis, desde máscaras faciais para respiradores bucais até catéteres (*prongs*) nasais para pacientes com claustrofobia. Técnicas de dessensibilização à máscara são eficazes no controle da fobia.

Quanto à rinorréia, à congestão e ao ressecamento do nariz, esses sintomas podem ser aliviados com o uso de umidificadores e de corticóide nasal.

Se o paciente não tolera expirar contra uma pressão positiva elevada, pode ser usada a rampa (aumento gradual da pressão enquanto o paciente adormece) ou o tratamento com pressão positiva em dois níveis (BiPAP). O CPAP autotitulável foi introduzido recentemente e permite o ajuste contínuo da pressão às necessidades do paciente. Sua desvantagem é o custo mais elevado, porém menor que o do BiPAP.

Efeitos do tratamento com CPAP nasal

- Controle da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca congestiva: ao controlar as apnéias, o CPAP também elimina as elevações da pressão arterial. Estes efeitos combinados levam à redução da pós-carga, o que, em última análise, melhora a função cardíaca.
- Redução do índice de acidentes automobilísticos: a taxa de acidentes automobilísticos cai para o nível da população geral após o tratamento com CPAP nasal.
- Controle da asma: o tratamento com CPAP nasal resulta em melhor controle dos sintomas da asma.
- Supressão da inflamação: a geração de superóxido neutrofílico normaliza-se imediatamente com o uso do CPAP nasal. A produção de espécimes reativos de oxigênio por monócitos e granulócitos e os níveis circulantes de óxido nítrico, moléculas de adesão intercelular 1, IL-8 e proteína quimiotática de monócitos, também retornam aos valores basais com o CPAP.

Cirurgia

O sucesso da abordagem cirúrgica é mais provável nos pacientes com anormalidades craniofaciais discretas. Vários procedimentos foram propostos: septoplastia nasal, turbinectomia, tonsilectomia, ressecção das adenóides, uvulopalatoplastia a laser, uvulopalatofaringoplastia, osteotomia mandibular com avanço do genioglosso, miotomia e suspensão do hióide e avanço maxilomandibular.

As complicações incluem sangramento, infecção, obstrução de via aérea superior causada pelo edema, hematomas e anestesia facial após avanço maxilomandibular. Os pacientes devem ser monitorizados rigorosamente em uma unidade de terapia intensiva por profissionais especializados.

Se todas as modalidades de tratamento fracassarem, a traqueostomia pode ser considerada como última opção terapêutica, especialmente nos obesos mórbidos com SAHOS grave, dessaturação significante e comorbidades.

Dispositivos Intra-Orais

Os dispositivos intra-orais têm como função deslocar mecanicamente a língua ou a mandíbula para a frente, aumentando, desta forma, o espaço retrolingual. Estão contra-indicados em pacientes com apnéia central, doença da articulação temporomandibular ou obstrução nasal fixa. O paciente precisa ter dentes suficientemente saudáveis para ancorar o aparelho. Além disso, não é recomendado para pacientes com apnéia grave ou com hipoxemia acentuada. A terapia com CPAP nasal produz melhores resultados, reduzindo o IAH e a sonolência diurna de forma mais significativa do que os dispositivos intra-orais.

Um estudo prospectivo envolvendo 471 indivíduos com roncos e SAHOS (média de IAH de 16 eventos/hora, variando de zero a 76) recomenda os dispositivos intra-orais para mulheres com apnéia do sono, homens com apnéia do sono relacionada à posição do corpo (decúbito dorsal) e roncadores sem apnéia. Os homens que engordaram durante o tratamento com o aparelho oral tiveram chances de sucesso reduzidas.

Colar de Suporte Cervicomandibular

O colar de suporte cervicomandibular (CSCM) foi desenhado para prevenir o movimento da mandíbula e manter a cabeça numa posição levemente estendida, evitando, desta forma, as alterações posturais que poderiam contribuir para a apnéia do sono.

A eficácia do colar de suporte cervicomandibular foi comparada à do CPAP nasal num estudo envolvendo dez pacientes com média de IAH de 29,4 eventos/hora. Os pacientes em uso do CSCM mantiveram o IAH inalterado após um mês de tratamento, enquanto o CPAP nasal levou a uma redução significativa deste índice.

Outros

Estimulação elétrica da via aérea superior, dilatadores nasais e medicamentos como protriptilina e mirtazapina já foram testados para o tratamento da SAHOS. Como os estudos não mostraram sucesso, seu uso não é recomendado.

SAHOS EM CRIANÇAS

Assim como no adulto, a SAHOS em crianças caracteriza-se por obstrução parcial prolongada da via aérea superior (hipopnéia) e/ou obstrução completa intermitente (apnéia) durante o sono. Está associada a sintomas como roncos habituais, dificuldade para dormir e problemas neurocomportamentais durante o dia. As complicações podem incluir alterações do crescimento, desordens neurológicas e *cor pulmonale* quando a doença é grave.

Vários fatores de risco têm sido identificados no desenvolvimento da SAHOS em crianças, a saber: hipertrofia adenotonsilar, obesidade, síndrome da hipoventilação central, anormalidades craniofaciais, síndrome de Down, paralisia cerebral, desordens neuromusculares, pneumopatia crônica, anemia falciforme, doenças metabólicas e laringomalácia.

A abordagem cirúrgica, principalmente com amigdalectomia e/ou adenoidectomia, pode apresentar resultado definitivo para esta síndrome.

CONCLUSÕES

A SAHOS é uma doença caracterizada pelo fechamento ou estreitamento intermitente da via aérea superior durante o sono, levando às apnéias e hipopnéias, aos despertares e à hipoxemia. A apnéia do sono tem um impacto significativo sobre a sociedade, devido à morbidade prolongada e à mortalidade elevada. Afeta quase todos os sistemas do organismo e é diagnosticada através de polissonografia. A apnéia do sono reduz a capacidade restauradora do sono que representa um terço do tempo de nossas vidas e, como conseqüência, deteriora os dois terços restantes.

O tratamento mais eficiente é o CPAP nasal, pois, ao corrigir as apnéias e hipopnéias, melhora a performance durante o dia e previne as conseqüências da SAHOS. As outras modalidades, incluindo cirurgia e dispositivos intra-orais, podem ser empregadas em pacientes com apnéia leve a moderada e que não aderiram ao CPAP.

BIBLIOGRAFIA

SCHAFER H. et al. Obstructive sleep apnea as a marker os coronary artery disease. *Cardiology*, 92: 79-84, 1999.

SKINNER, M. A. et al. Lack of efficacy for a cervicomandibular support collar in the management of obstructive sleep apnea. *Chest*, 125: 118-26, 2004.

WEINER, D; MITRA, J. & SALAMONE, J. Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles. *J. Appl. Physiol.*, 52: 530-6, 1982.

WEITZENBLUM, E. et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 138: 345-9, 1988.

CORAÇÃO DA NOITE

José Barbosa Filho
Paulo Roberto Benchimol Barbosa

INTRODUÇÃO

As flutuações das variáveis fisiológicas do aparelho cardiovascular, observadas durante o período noturno, estão relacionadas à dinâmica do sono, a qual está na dependência das flutuações rápidas da atividade autonômica, com influências sobre o controle do tônus do sistema arterial coronariano, pressão arterial sistêmica e freqüência cardíaca.

Na maior parte do período do sono, fase sem movimentos rápidos dos olhos (não-REM), que corresponde a aproximadamente 85% do período do sono, observa-se um estado de relaxamento do aparelho cardiovascular. Nesta fase, constatam-se queda do estado metabólico, da atividade do sistema nervoso simpático, da freqüência cardíaca, da pressão arterial, do débito cardíaco e aumento da resistência arterial periférica e da atividade vagal. Surtos intermitentes de descarga simpática, que acontecem durante a fase de movimentos rápidos dos olhos (REM) e que correspondem a 15% do período total do sono, determinam níveis de pressão arterial sistêmica e de freqüência cardíaca semelhantes à média observada durante o período de vigília. Este processo fisiológico, análogo aos surtos de atividade do sistema nervoso simpático desencadeados pelas fortes emoções e pelo ato sexual, pode ser responsável por eventos cardíacos agudos observados durante o sono.

No presente artigo, estudaremos as alterações hemodinâmicas, eletrocardiográficas e a distribuição dos eventos cardíacos observados no período noturno e que podem estar relacionados com o comportamento das variáveis fisiológicas cardiovasculares durante o sono.

HEMODINÂMICA DA NOITE

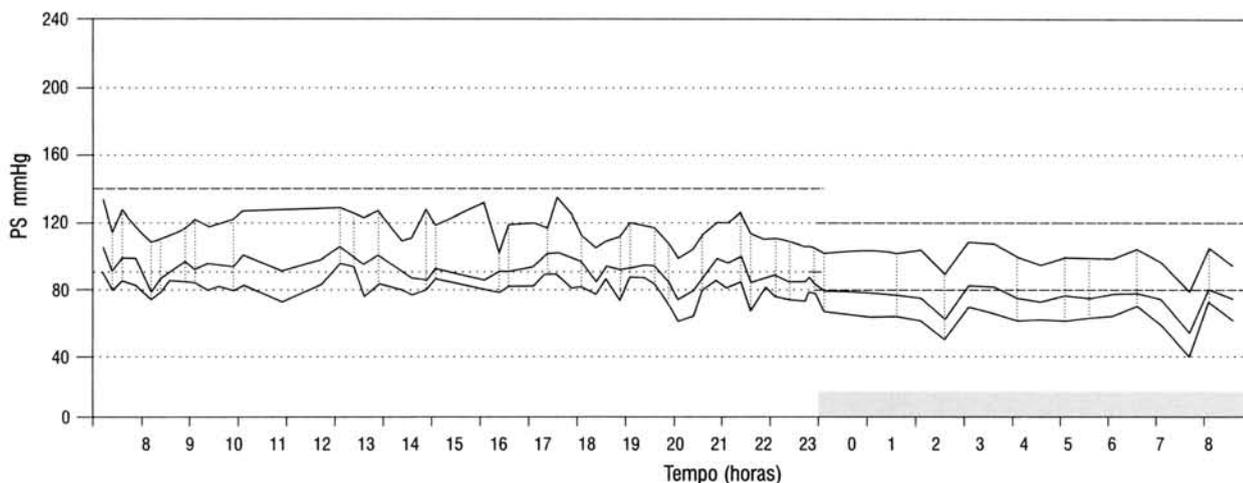
Os registros das alterações da dinâmica do sistema cardiovascular observadas tanto durante o período diurno como noturno têm sido objeto de investigação clínica. Alguns desses registros fazem parte da rotina diagnóstica de doenças que comprometem este sistema, como, por exemplo, a hipertensão arterial sistêmica.

A principal razão do emprego desses registros na avaliação cardiológica está relacionada ao padrão circadiano dos acidentes que acometem o sistema cardiovascular. Assim, os episódios de isquemia miocárdica e de acidente vascular cerebral ocorrem, com maior freqüência, nas primeiras horas do período matutino. Enquanto alguns estudos demonstram que, nas primeiras horas, do dia registram-se níveis crescentes de pressão arterial sistêmica e de freqüência cardíaca, Muller, Tofler e Stone (1989); Andreotti e colaboradores (1988); Panza, Epstein e Quyyumi (1991) verificaram alterações significativas de outros parâmetros, como os níveis das catecolaminas, da agregação plaquetária e da atividade fibrinolítica, que contribuem para o desenvolvimento de acidentes trombóticos durante essa fase do dia.

O perfil circadiano da dinâmica cardiovascular dos indivíduos saudáveis mostra que, durante o período noturno, há uma diminuição média de 9 mmHg e de 18 bat./min nos níveis da pressão arterial média e da freqüência cardíaca, respectivamente (Figura 1). Enquanto a queda da freqüência cardíaca está na dependência do aumento do tônus vagal, o registro contínuo do volume sistólico ejetado, do débito cardíaco e da resistência arterial periférica mostra que a queda da pressão arterial está relacionada com a diminuição do débito cardíaco.

Analisando o comportamento das variáveis fisiológicas que influenciam o débito cardíaco, a queda da freqüência cardíaca é tida como a principal responsável pelo padrão noturno da pressão arterial, haja vista que a resistência arterial periférica se mostra significativamente aumentada, quando comparada com a registrada durante o período diurno, e as quedas do volume sistólico ejetado não guardam proporção com as quedas do débito cardíaco. Outras alterações que podem estar envolvidas na queda noturna do débito cardíaco são: redução do volume sangüíneo efetivo circulante, da atividade física e do consumo de oxigênio (Figura 2).

A redução do volume de sangue circulante está na dependência de três fatores: 1) transferência do sangue para a periferia, por diminuição do tônus venoso; 2) redução absoluta do volume plasmático devido à falta de reposição da água perdida pelo ar expirado e pela perspiração insensível; 3) aumento do volume urinário, o qual está estreitamente relacionado com a diminuição dos níveis sangüíneos de aldosterona e cortisol. Assim, enquanto o fator 1 determina redistribuição do sangue, os fatores 2 e 3 são responsáveis pelo equilíbrio hidroeletrolítico negativo durante a fase noturna do ciclo circadiano. Cabe lembrar que os efeitos destas alterações são minimizados pelo repouso supino e pela baixa atividade metabólica.

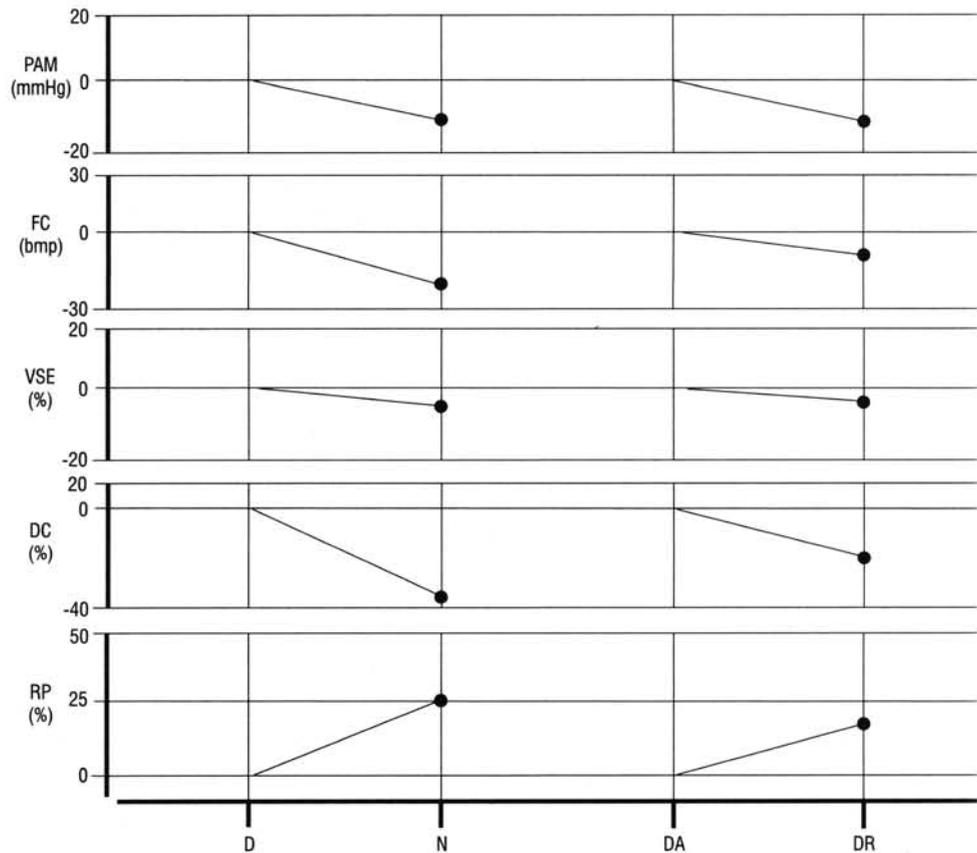
Figura 1 – Comportamento da pressão arterial durante as 24 horas*

Pressão arterial sistólica = traçado de cima; pressão arterial média = traçado do meio; pressão arterial diastólica = traçado de baixo

* Observar a sua queda no período das 0h às 8h (descenso noturno)

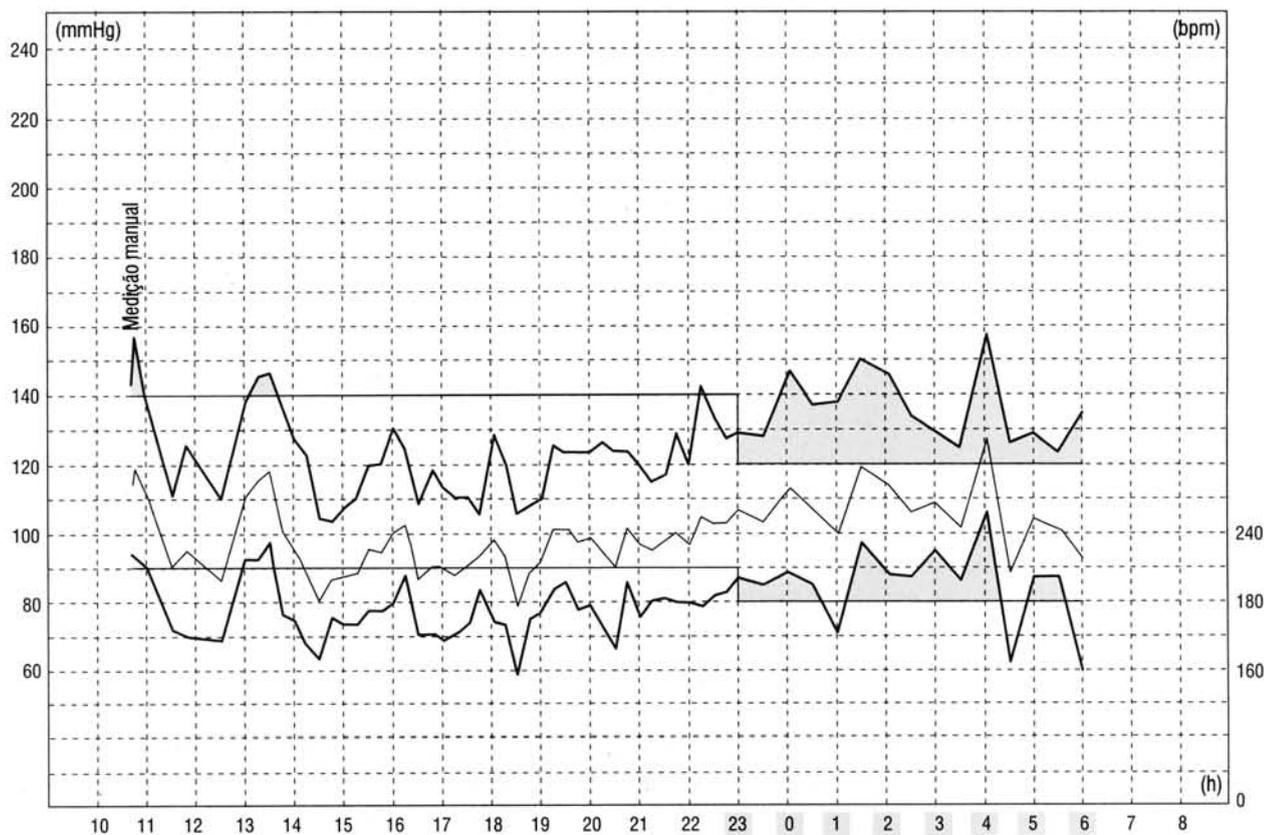
Fonte: Cedido pelo dr. Ivan Cordovil, Instituto Nacional de Cardiologia das Laranjeiras, Rio de Janeiro.

Imediatamente após o despertar, ocorre elevação do tônus simpático, decorrente do aumento das atividades física e mental, que é intensificado pela posição ortostática. Face à redução da volemia, ao baixo tônus venoso e ao deslocamento do sangue para os membros inferiores devido ao ortostatismo, o estímulo simpático barorreflexo é amplificado, mantendo a homeostase. Por outro lado, o retardo da resposta barorreflexa, neste momento, é responsável pelos quadros de vertigem postural ortostática matutina. Uma resposta simpática amplificada, na presença das alterações hemodinâmicas referidas, cria condição favorável para o surgimento da síncope vasovagal, desencadeada pelo reflexo de Bezold-Jarish.

A diminuição da atividade física, durante o repouso noturno, é fator importante e contribui de forma significativa para as modificações observadas no comportamento não só do débito cardíaco, mas também da freqüência cardíaca e da pressão arterial. Fato este confirmado pela observação de que: 1) no período diurno, os valores dessas variáveis são significativamente mais baixos quando registrados durante o repouso e semelhantes, portanto, ao observado durante o período noturno (Figura 2); 2) se o sono for interrompido e se algum tipo de atividade física for feita, o descenso noturno desaparece e as cifras tensionais se elevam (Figura 3).

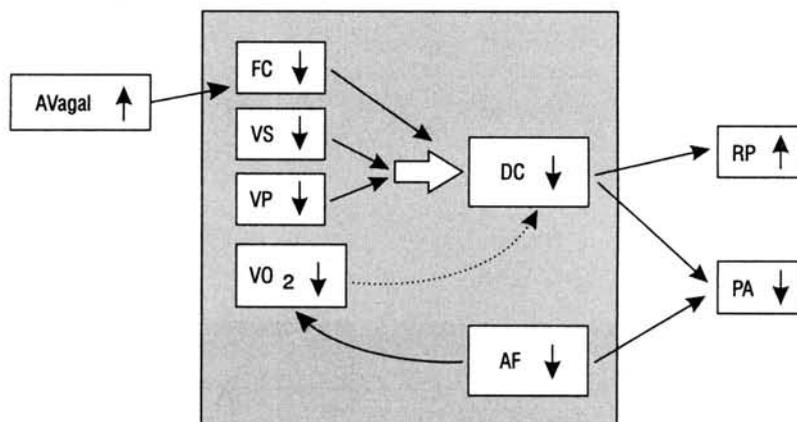
Figura 2 – Comportamento das variáveis fisiológicas durante os períodos diurno (D), noturno (N), diurno em atividade (DA) e diurno em repouso (DR)

Verificar que no período noturno observa-se queda da pressão arterial média (PAM), freqüência cardíaca (FC), volume sistólico ejetado (VSE) e débito cardíaco (DC) e elevação da resistência periférica (RP). Observar que no período DR, as variáveis fisiológicas analisadas têm um comportamento semelhante ao período N.

Fonte: Adaptado de Veerman et al., 1995.

Figura 3 – Comportamento da pressão arterial durante as 24 horas

Pressão arterial sistólica = traçado superior; pressão arterial média = traçado intermediário; pressão arterial diastólica = traçado inferior. Observar o desaparecimento do descenso noturno, que corresponde ao intervalo entre 0h e 8h, devido à manutenção da vigília e da atividade física durante este período.

Fonte: Cedido pelo dr. Ivan Cordovil, Instituto Nacional de Cardiologia das Laranjeiras, Rio de Janeiro.

Finalmente, a diminuição do consumo de oxigênio durante o repouso noturno já está bem estabelecida e relaciona-se, principalmente, com a diminuição do trabalho da musculatura esquelética. A Figura 4 resume a interação das alterações das variáveis fisiológicas durante o repouso noturno.

Figura 4 – Interação das variáveis fisiológicas responsáveis pelas alterações hemodinâmicas observadas durante o sono*

FC = freqüência cardíaca; VS = volume sistólico; VP = volume plasmático; RP = resistência periférica; VO_2 = consumo de O_2; AF = atividade física; DC = débito cardíaco; PA = pressão arterial; A Vagal = atividade vagal

*Observar que o aumento da A Vagal determina queda da FC. Esta queda da FC, associada às reduções de VS, VP, VO_2 e AF, determina diminuição do DC, responsável, por sua vez, pelo aumento da RP e diminuição da PA.

ELETROFISIOLOGIA DA NOITE

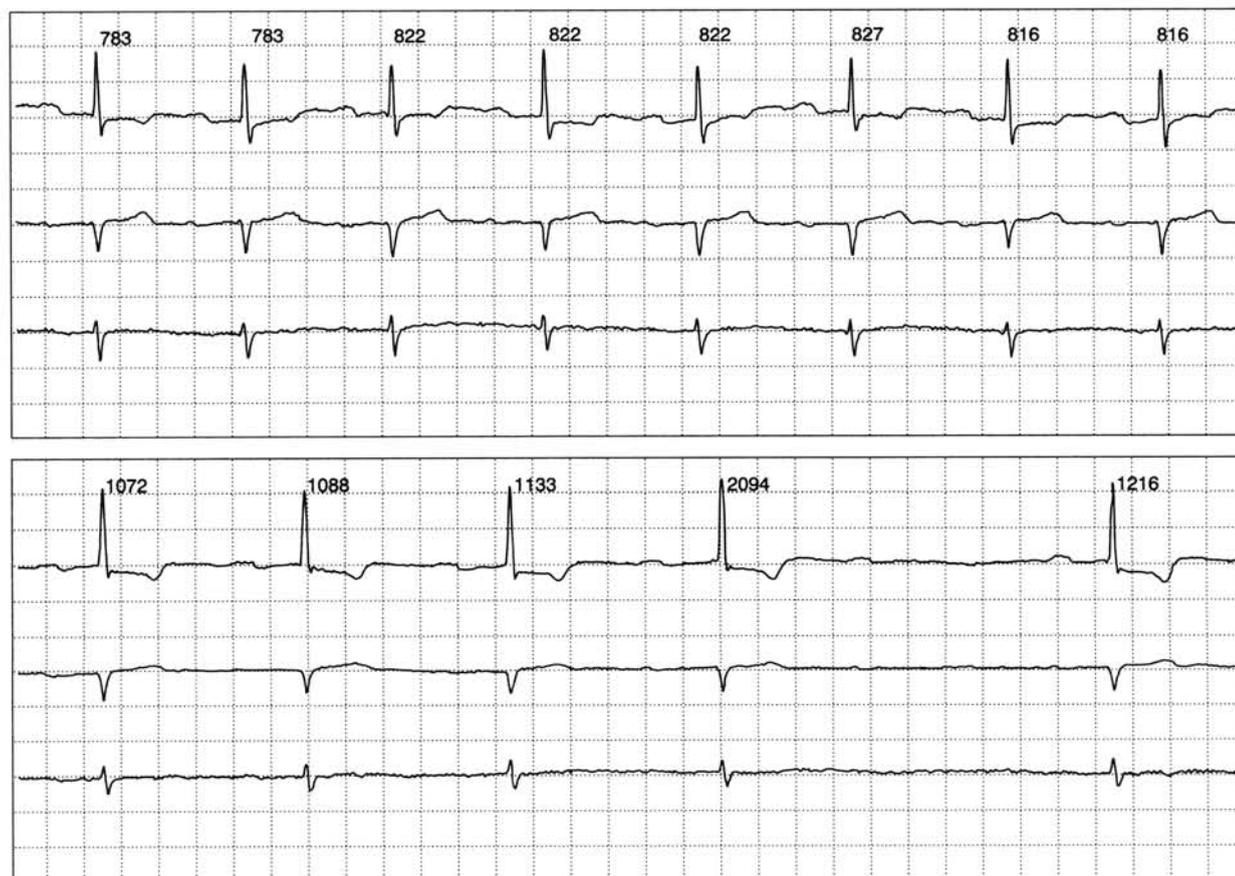
As alterações eletrocardiográficas observadas durante o sono, principalmente as que envolvem o comportamento do ritmo cardíaco, estão na dependência das variações do tônus das alças simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo. De maneira geral, o sono é uma condição na qual a atividade vagal está aumentada e a simpática relativamente quiescente.

O sono é convencionalmente dividido em dois estágios: o de movimento rápido dos olhos (REM) e o sem movimento rápido dos olhos (não-REM).

Tabela 1 – Alterações autonômicas durante o sono

Estágio do sono	Não-REM	REM
Tônus parassimpático	↑	↓
Tônus simpático	↓	↑

Enquanto o estágio não-REM tem como característica o aumento do tônus parassimpático e a diminuição do simpático, no estágio REM há surtos de tônus simpático (Tabela 1). Assim, o tônus parassimpático apresenta menor intensidade diurna e maior atividade durante o repouso noturno. Por sua vez, o tônus simpático é determinado tanto por mudança da postura e estágio do sono, evidenciado pela elevação dos níveis das catecolaminas durante a fase REM, quanto por aumento da atividade física e ortoestatismo durante a vigília. Devido ao predomínio do aumento do tônus vagal, estudos realizados em indivíduos jovens e sem evidência de cardiopatia, através da monitorização eletrocardiográfica contínua durante 24 horas, mostraram ser constantes bradicardia sinusal, parada sinusal, bloqueio cardíaco do primeiro grau e tipo 1 do segundo grau e que, freqüentemente, não requerem qualquer tipo de tratamento (Figura 5).

Figura 5 – Eletrocardiograma ambulatorial de 24 horas em dois períodos representativos do ciclo sono-vigília*

*Observar que no registro de cima (período de vigília), o ritmo é sinusal com freqüência média de 74 bpm. No registro debaixo (período de sono), observa-se bradicardia sinusal com freqüência média de 54 bpm (aumento da atividade vagal e redução da atividade simpática), bloqueio átrio-ventricular do 1° grau e bloqueio átrio-ventricular do 2° grau do tipo 1.

O estudo de Gillis e Flemans (1994) que compara a atividade autonômica durante noites consecutivas, em que o indivíduo alterna uma noite de sono com a seguinte em vigília, mostrou que, enquanto na noite de vigília a atividade simpática está alterada pela supressão da fase REM, a parassimpática mantém o mesmo padrão em ambas as noites. Nesse estudo, verificou-se que as arritmias mediadas pelo parassimpático são mantidas, mesmo com o paciente acordado e, como as arritmias observadas durante o sono, não necessitam de nenhum tipo de intervenção terapêutica.

As arritmias extra-sistólicas, observadas durante o período diurno, são freqüentemente suprimidas ou atenuadas durante o sono e estão relacionadas com a diminuição da freqüência cardíaca e da atividade simpática. Este fato nos parece relevante, porque se, por um lado, a sua supressão pelo sono demonstra que não são de risco e, portanto, sem significado clínico; por outro, pode ser um marcador importante na indicação dos β-bloqueadores para o seu controle, principalmente nos indivíduos sintomáticos. Entretanto, o aumento do tônus simpático, observado principalmente nos indivíduos com doença coronária e insuficiência cardíaca com respiração oscilatória , impede que o sono atenue o número de extra-sístoles. Nestes casos, semelhantes ao observado nos indivíduos livres de alterações estruturais do coração, as evidências mostram que o emprego de antiarrítmicos em extra-sístoles assintomáticas não está indicado na maioria das situações. Por outro lado, no entanto, a detecção de taquicardia ventricular não sustentada, durante a monitorização noturna, implicará avaliação diagnóstica mais detalhada, e a sua abordagem terapêutica vai depender do quadro clínico e hemodinâmico da cardiopatia em que a arritmia estiver inserida. Assim, nos pacientes com comprometimento da função ventricular, têm-se demonstrado efeitos benéficos com o uso de medicamentos antiarrítmicos e/ou implante de cardioversor-desfibrilador.

A repolarização ventricular, representada pelo intervalo QT, varia dinamicamente em função da duração do intervalo diastólico imediatamente precedente (função de restituição) e é influenciada pelos seguintes fatores: freqüência cardíaca instantânea, atividades simpática e parassimpática, equilíbrios ácido-básico e hidroeletrolítico, temperatura corporal, aporte local de oxigênio e resposta tempo-voltagem dos canais iônicos. Dentre estes fatores, a freqüência cardíaca instantânea é que tem maior influência sobre a duração do intervalo QT.

Durante o período de sono, o intervalo QT tende a prolongar-se, acompanhando diretamente a duração média do ciclo cardíaco. Entretanto, analisando o eletrocardiograma de indivíduos normais, Browne e colaboradores (1983) verificaram que, em ciclos cardíacos de mesma duração, o intervalo QT prolonga-se 20 ms em média durante o sono, quando comparado com o período de vigília. Este fato demonstra que outros fatores, além da freqüência cardíaca, influenciam na repolarização durante o período noturno, notadamente as ações dos sistemas simpático e parassimpático.

Em contrapartida, maiores retardos da repolarização do miocárdio ventricular, caracterizados pelo prolongamento do intervalo QT observado durante o sono, podem aumentar a probabilidade do aparecimento de arritmias potencialmente fatais, como o *torsade des points*, provocadas por aumento da dispersão da refratariedade entre as fibras do miocárdio ventricular. Trabalhando com miócitos isolados da parede do ventrículo esquerdo, Liu e colaboradores (1993) verificaram que o período refratário das fibras mesomiocárdicas aumenta 5 a 10 vezes mais do que nas fibras epicárdicas e endocárdicas, durante as estimulações progressivamente mais lentas, criando condição potencial para o desenvolvimento de arritmias reentrantes fases 2 e 3, como as constatadas, por exemplo, na síndrome Brugada. Estas observações permitem especular que bradicardias muito intensas, durante o repouso noturno, possam modular dispersões regionais de repolarização e, assim, desencadear taquiarritmias ventriculares polimórficas (síndrome do QT longo congênito). Por outro lado, as alterações autonômicas matutinas, provocadas pelo despertar e causadas pelo aumento do tônus simpático (por exemplo, mudança de postura, aumento da atividade física e mental) determinam encurtamento do período refratário. Se estes fatos ocorrem na presença de alterações estruturais do coração e/ou das artérias coronárias, o aumento do tônus simpático eleva o consumo de oxigênio pelo miocárdio, determinando desequilíbrio isquêmico regional e acarretando a assim chamada denervação neural simpática, uma vez que estas fibras são mais sensíveis à hipóxia. O miocárdio isquêmico espacialmente heterogêneo cria desequilíbrio simpático regional, com repercussão direta sobre a dispersão da refratariedade das fibras miocárdicas, desencadeando maior instabilidade elétrica e explicando, assim, a maior incidência de arritmias, mortes súbitas e descargas dos cardioversores-desfibriladores naquele período do dia.

As síndromes de Brugada e da morte súbita da criança (*Sudden Infant Death Syndrome* – SIDS), que apresentam arritmias com prevalência noturna, podem revelar, no eletrocardiograma de superfície, importantes alterações do intervalo QT. Enquanto a síndrome de Brugada, que tem como mecanismo iônico subjacente defeito no canal de sódio, o mesmo acometido no tipo 3 da síndrome de QT longo, apresenta um padrão eletrocardiográfico próprio, caracterizado pela presença de bloqueio de ramo direito com elevação do segmento ST nas derivações precordiais direitas, na SIDS o eletrocardiograma é praticamente normal. Entretanto, evidências recentes sugerem que o prolongamento do intervalo QT durante a primeira semana de vida é um fator de risco significativo para SIDS, principalmente quando o teste genético revela mutação no gene SCN5A, responsável pelo subtipo LQT3 da síndrome de QT longo.

O potencial tardio é outro marcador de arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca que merece consideração, em função das modificações dos padrões de ativação e repolarização ventricular observados durante o ciclo sono-vigília. Os potenciais tardios ventriculares são sinais elétricos de baixa amplitude e alta freqüência,

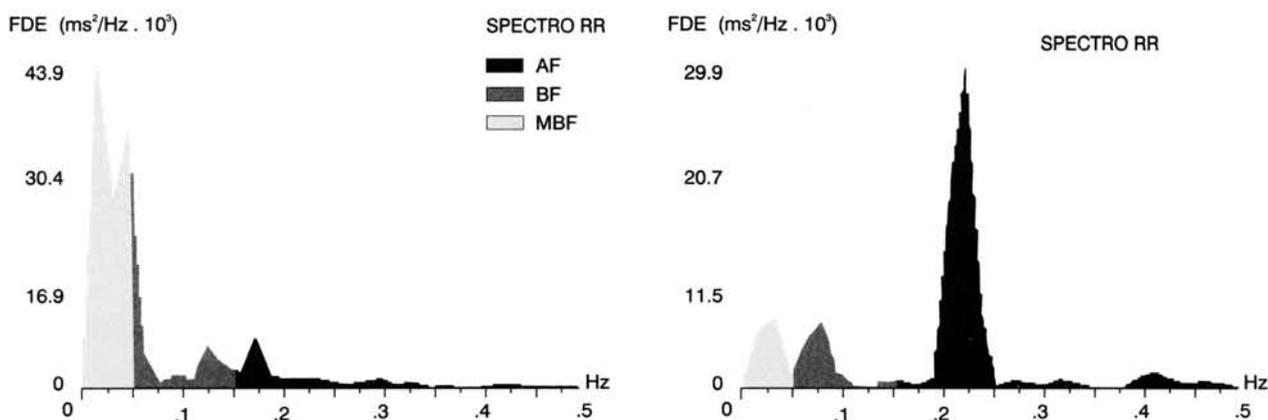
imersos nas formas de onda do complexo QRS e originados nas regiões onde a propagação é alentecida e fragmentada. Estes sinais são detectados utilizando técnicas digitais de amplificação e filtragem do eletrocardiograma e observados na região terminal do complexo QRS e no início do segmento ST, sendo considerados marcadores de arritmias ventriculares por fenômeno de reentrada. Variações circadianas da influência autonômica sobre a atividade elétrica do coração, principalmente a atividade simpática, podem modificar a velocidade de propagação do estímulo elétrico no miocárdio de maneira não uniforme. Regiões de cicatriz de infarto do miocárdio demonstram aumento da concentração de tecido conjuntivo cicatricial, redução da quantidade de terminações simpáticas e maior distanciamento entre as fibras, o que ocasiona redução na velocidade de propagação local em condições basais. Variações heterogêneas nas velocidades de propagação do estímulo elétrico em regiões sadias e doentes, decorrentes de aumento da atividade autonômica simpática, são fontes potenciais de arritmias reentrantes. Steinbigler e colaboradores (1999, 2000) observaram aumento da prevalência de potenciais tardios ventriculares durante a manhã, quando comparado aos períodos vespertino e noturno, em pacientes com arritmias ventriculares e pós-infarto do miocárdio. O aumento da prevalência destes marcadores nas primeiras horas da manhã correlaciona-se com o aumento da atividade simpática ao despertar e explica a maior incidência de morte súbita neste grupo de indivíduos.

EVENTOS CARDÍACOS AGUDOS DA NOITE

Os eventos cardíacos agudos (infarto agudo do miocárdio e morte súbita) representam a principal causa de morte nos países industrializados. Nos Estados Unidos, por exemplo, registra-se que a incidência de morte súbita é de 300.000/ano e que cerca de um terço dos 1.000.000/ano de indivíduos acometidos de infarto agudo do miocárdio evoluem para morte. Na análise destes eventos, tem-se observado que eles apresentam padrão circadiano, com pico de incidência nas primeiras horas da manhã. A menor incidência de eventos cardíacos agudos durante o período noturno é atribuída ao comportamento das variáveis hemodinâmicas e metabólicas durante o sono. Apesar desta menor incidência, cerca de 250.000 infartos do miocárdio e 38.000 mortes súbitas ocorrem anualmente nos Estados Unidos durante a noite.

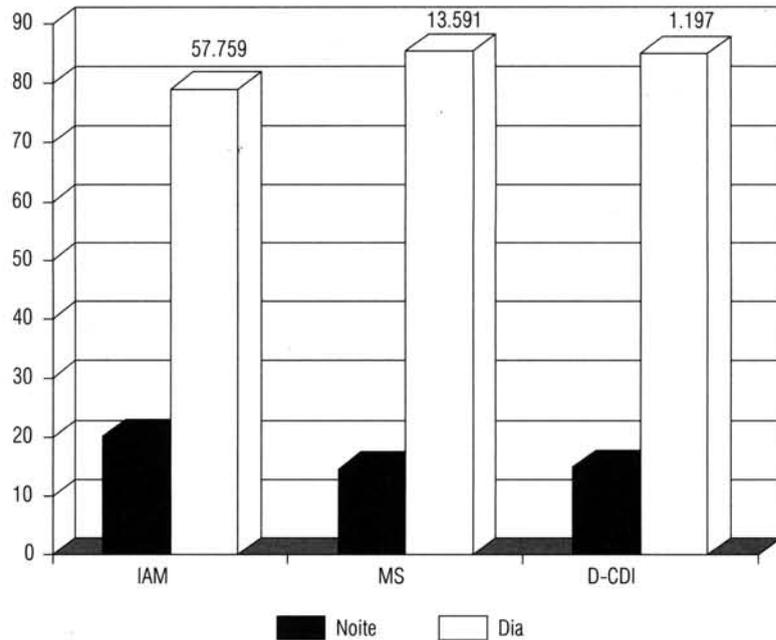
O sono é um estado fisiológico não uniforme da consciência, caracterizado por flutuações autonômicas rápidas com importantes repercussões sobre as variáveis fisiológicas do aparelho cardiovascular. O conhecimento das variações da atividade autonômica durante os vários estágios do sono emergiu das observações realizadas em animais de laboratório. Em humanos, o estudo da variabilidade dos intervalos RR, durante até 24 horas de monitorização, tem-se mostrado de valor para a análise do comportamento do sistema nervoso autônomo e de seus efeitos sobre o sistema cardiovascular tanto em condições normais quanto patológicas.

O estudo de Vanoli e colaboradores (1995) demonstrou que a energia espectral dos intervalos RR tem um padrão característico para cada um dos estágios do sono. Assim, quando comparado com o período acordado, na fase não-REM, em que predomina a influência vagal no controle da freqüência cardíaca, a análise dos intervalos RR mostra que a energia espectral tem índice de concentração mais elevado na faixa de alta freqüência quando comparada com a faixa de baixa freqüência (Gráfico 1). Na passagem para a fase REM, observa-se diminuição do tônus vagal no controle da freqüência cardíaca, resultando numa prevalência relativa da banda de baixa freqüência, que pode ser interpretada como predomínio do tônus simpático durante esta fase do sono.

Gráfico 1 – Função densidade espectral (FDE) de potência dos intervalos RR normais do eletrocardiograma representativos de períodos distintos do dia*

AF = alta freqüência; BF = baixa freqüência; MBF = muito baixa freqüência.

*Observar que no traçado debaixo nota-se que a banda de alta freqüência (AF), principalmente ao nível de 0.2 Hz, está aumentada devido ao aumento do tônus parassimpático decorrente da fase não-REM do sono.

Numa revisão de 57.759 indivíduos com infarto agudo do miocárdio, 13.591 com morte súbita e 1.197 com episódio de descarga do cardioversor-desfibrilador implantado, Lavery e colaboradores (1977) verificaram que 20,1% dos infartos, 14,6% das mortes súbitas e 15% das descargas ocorrem à noite, no período entre 24h e 5h 59 min (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Distribuição percentual dos eventos cardíacos agudos observados durante os períodos diurno e noturno*

1) IAM = infarto agudo do miocárdio; MS = morte súbita; D-CDI = disparo do cardioversor-desfibrilador implantável. 2) O número total de eventos nas 24 horas encontra-se na parte superior das barras.

*Observar que, para o período noturno, a incidência de IAM, MS e D-CDI é de 20%, 14,6% e 15%, respectivamente.

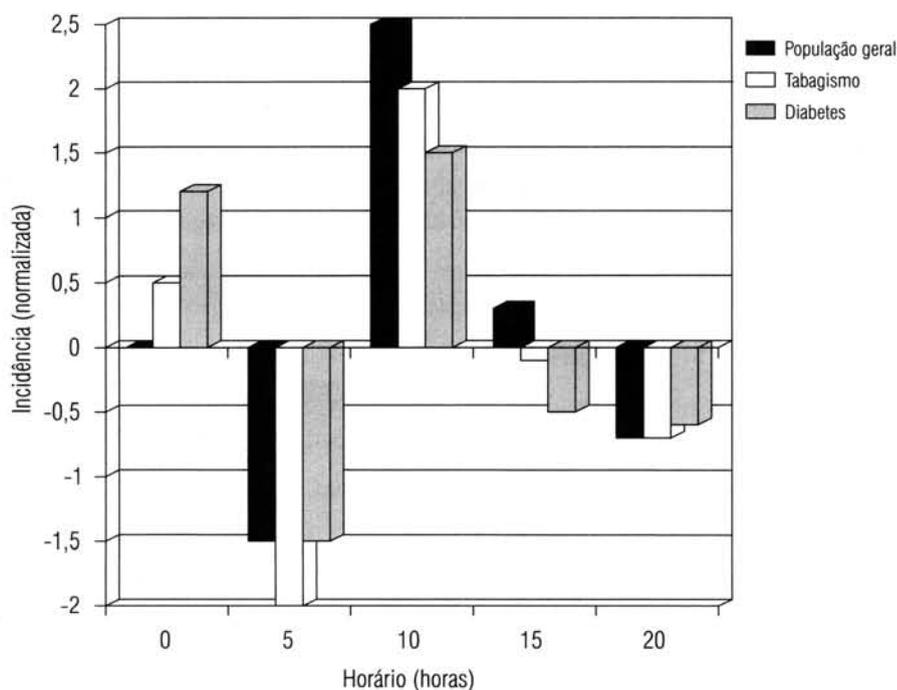
Fonte: Adaptado de Lavery et al., 1997.

É provável que o mecanismo responsável pelos eventos cardíacos noturnos esteja relacionado com os surtos de atividade simpática que surgem durante a fase REM do sono. Esta fase, que ocorre de quatro a seis vezes durante o sono, com duração total de aproximadamente 90 minutos, correspondendo de 20% a 25% do tempo total do sono, pode precipitar isquemia ou infarto do miocárdio, seja através da estimulação trombótica ou da agregação fibrinolítica, seja através do aumento do estresse de cisalhamento sobre a parede dos vasos coronarianos provocado pelos aumentos da freqüência cardíaca e da pressão arterial, causando ruptura da placa aterosclerótica e vasoespasmo coronariano. Por outro lado, o desequilíbrio da relação simpática/parassimpática, determinado pelo aumento da atividade simpática através de seu efeito inotrópico e cronotrópico positivo, pode causar instabilidade elétrica, facilitando o desenvolvimento de arritmias fatais ou potencialmente fatais, desencadeando morte súbita e disparo dos cardioversores-desfibriladores implantados.

Na presença de alterações estruturais – como na cardiomiopatia isquêmica em que a atividade vagal está muito comprometida – ou eletrofisiológicas (alterações do

intervalo QT e presença de potenciais tardios no eletrocardiograma de alta resolução), o risco de eventos noturnos aumenta de forma significativa.

Messa e colaboradores (2004) estudaram retrospectivamente 54.249 pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (incluídos na base de dados ARIAM) e verificaram que a presença de diabetes e tabagismo modifica o ritmo circadiano habitual de eventos coronarianos agudos, em especial infarto agudo do miocárdio, mostrando um padrão circadiano sinusoidal de aspecto bimodal. Diferentemente da população geral estudada, em que o pico de incidência de eventos coronarianos ocorre às 10 horas, esse subgrupo mostra um pico adicional às 24 horas, cuja amplitude é semelhante ao pico matutino. Assim, a presença desses fatores não só contribui para o desenvolvimento da doença coronariana aterosclerótica, mas também modifica o perfil circadiano de suas complicações (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Ritmo circadiano da incidência de infarto agudo do miocárdio na população geral e nos subgrupos de tabagistas e diabéticos*

*Observar o padrão circadiano sinusoidal com aspecto bimodal, que descreve a distribuição de eventos, por horário, nos dois subgrupos.

Fonte: Adaptado de Messa et al., 2004.

Os achados analisados demonstram que certos fatores de risco e que as alterações das variáveis hemodinâmicas e eletrofisiológicas relacionadas com o sono e o despertar, principalmente as ligadas com as flutuações do sistema nervoso autônomo, podem contribuir para o desencadeamento de eventos cardíacos fatais ou potencialmente fatais. O melhor entendimento destes processos e o reconhecimento dos indivíduos propensos a desenvolver eventos cardíacos são importantes ferramentas para reduzir a incidência de infarto do miocárdio, arritmias ventriculares e morte súbita durante o período noturno.

BIBLIOGRAFIA

ANDREOTTI, F. et al. Major fluctuation in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am. J. Cardiol.*, 62: 635-637, 1988.

BARBOSA, P. R. B. *Efeitos da ponderação da média coerente e da filtragem sobre a detecção dos potenciais tardios ventriculares*, 2003. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Programa de Engenharia Biomédica/Instituto Luiz Alberto Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa em Engenharia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

BARBOSA, P. R. B.; BARBOSA FILHO, J. & MORAIS DE SÁ, C. A. Influência da idade, sexo, e doença coronária sobre a modulação autonômica do coração. *Arq. Bras. Cardiol.*, 67: 325-329, 1996.

BARBOSA, P. R. B.; BARBOSA FILHO, J. & CORDOVIL, I. Efeito da respiração oscilatória sobre a variabilidade dos intervalos RR e sua importância prognóstica em indivíduos com disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo. *Arq. Bras. Cardiol.*, 80(5): 544-550, 2003.

BARBOSA, P. R. B. et al. Analysis of the prevalence of ventricular late potentials in the late phase of myocardial infarction based on the site of infarction. *Arq. Bras. Cardiol.*, 78(4): 352-363, 2002.

BAUST, W. & BOHNERT, B. The regulation of heart rate during sleep. *Exp. Brain Res.*, 7: 169-180, 1969.

BRODSKY, M. et al. Arrhythmias documented by 24 hour continuos electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 39: 390-395, 1977.

BROWNE, K. F. et al. Prolongation of the Q-T interval in man during sleep. *Am. J. Cardiol.*, 52(1): 55-59, 1983.

BUXTON, A. E. et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. A multicenter unstained tachycardia trial investigators. *N. Engl. J. Med.*, 341: 1882-1890, 1999.

GILLIS, A. M. & FLEMANS, W. W. Cardiac arrhythmias during sleep. In: KRYGER, M. H.; ROTH, T. & DEMENT, W. C. (Eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1994.

GUAZZI, M. & ZANCHETTI, A. Carotid sinus and aortic reflex in the regulation of circulation during sleep. *Science*, 148: 397-399, 1965.

KHATRI, I. M. & FREIS, E. D. Hemodynamic changes during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 22: 867-873, 1967.

KIRBY, D. A & VERRIER, R. L. Differential effects of sleep stage on coronary hemodynamics function. *Am. J. Physiol.*, 256: 1378-1383, 1989.

LAVERY, C. E. et al. Nonuniform nighttime distribution of acute cardiac events: possible effects of sleep states. *Circulation*, 96: 3321-3327, 1997.

LIU, D. W.; GINTANT, G. A. & ANTZELEVITCH, C. Ionic basis for electrophysiologic distinctions among epicardial, midmyocardial and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle. *Circ. Res.*, 72: 671-687, 1993.

MANCIA, G. Vasomotor regulation during sleep in the cat. *Am. J. Physiol.*, 220: 1086-1093, 1971.

MANN, S. et al. Physical activity and the circadian rhythm of blood pressure. *Clin. Sci.*, 57: 291-294, 1979.

MARLER, J. R. et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke*, 20: 473-476, 1989.

MASS, A. J. et al. Improved survival with implanted defibrillator in patients with coronary disease of high risk for ventricular arrhythmia: multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. *N. Engl. J. Med.*, 341: 1933-1940, 1996.

MESSA, J. B. L. et al. Fatores de riesgo cardiovascular en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Ver. Esp. Cardiol.*, 57: 850-858, 2004.

MILLS, J. N. Human circadian rhythms. *Physiol. Rev.*, 46: 128-171, 1966.

MITTLEMAN, M. A. et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of myocardial infarction onset study investigators. *Circulation*, 92: 1720-1725, 1995.

MULCAHY, D. et al. Circadian variation of total ischæmic burden and its alteration with anti-anginal agents. *Lancet*, 2: 755-759, 1988.

MULLER, J. E.; TOFLER, G. H. & STONE, P. H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular events. *Circulation*, 79: 733-743, 1989.

MULLER, J. E. et al. Circadian variation in the onset of acute myocardial infarction. *N Engl. J. Med.*, 3113: 1315-1322, 1985.

MULLER, J. E. et al. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion: determinants of myocardial infarction onset study investigators. *Jama*, 275: 1405-1409, 1996.

MYERBURG, R. J. & CASTELLANOS, A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: BRAUNWALD, E. (Ed.). *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6.ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.

NOWLIN, J. B. et al. The association of nocturnal angina pectoris with dreaming. *Ann. Intern. Med.*, 63: 1040-1046, 1965.

PANZA, J. A.; EPSTEIN, A. E & QUYYUMI, A. A. Circadian variation in vascular tone and its relation to sympathetic vasoconstrictor activity. *N. Engl. J. Med.*, 325: 986-990, 1991.

PARMEGGIANI, P. L & MORRISON, A. R. Alterations in autonomic function during sleep. In: LOEWY, A. D. & SPYDER, K. M. (Eds.). *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York: Oxford University Press, 1990.

ROWLANDS, D. B. et al. The influence of physical activity on arterial pressure during ambulatory recording. *Clin. Sci.*, 58: 115-117, 1980.

SCHWARTZ, P. J. et al. Prolongation of the QT interval and sudden infant death syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 338: 1709-1714, 1998.

SNYDER, F. Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. *J. Appl. Physiol.*, 19: 417-422, 1964.

STEINBIGLER, P. Circadian variability of late potential analysis in holter electrocardiograms. *Pacing. Clin. Electrophysiol.*, 22(10): 1448-1456, 1999.

STEINBIGLER, P. Variable late potentials in long-term ECG of the post-infarct patient at risk for ventricular fibrillation. *Z. Kardiol.*, 89(4): 274-283, 2000.

SOMERS, V. K. et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl. J. Med.*, 328: 303-307, 1993.

TAN, H. L. et al. Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsades de pointe. *Ann. Int. Med.*, 122: 7011-7014, 1995.

TOFLER, G. H. et al. Concurrent Morning increase in platelet agreeability and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N. Engl. J. Med.*, 316: 1514-1518, 1987.

TOFLER, G. H. et al. Morning peak in ventricular tachyarrhythmias detected by time of implantable cardioverter/defibrilator therapy: the CPI investigators. *Circulation*, 92: 1203-1208, 1995.

VAN DE BORNE, P. et al. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. *Am. J. Physiol.*, 266: 548-554, 1994.

VANOLI, E. et al. Heart rate variability during specific sleep stages: a comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation*, 91: 1918-1922, 1995.

VEERMAN, D. P. et al. Circadian profile of systemic hemodynamics. *Hypertension*, 26: 55-59, 1995.

VERRIER, R. L. & DICKERSON, L. W. Autonomic nervous system and coronary blood flow changes related to emotional activation and sleep. *Circulation*, 83: 81-89, 1991.

ZIPES, D. P. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. In: ZIPES, D. P. & JALIF, J. (Eds.) *Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. 2.ed. Filadelfia: WB Saunders Company, 1995.

MALES DA NOITE DE ORIGEM DIGESTIVA

Carlos Amílcar Salgado
João Amílcar Salgado
Luiz de Paula Castro

INTRODUÇÃO

Três fatores podem condicionar o surgimento noturno de manifestações digestivas: o decúbito do paciente, o confinamento no local de dormir e o ritmo circadiano do organismo. Na história da espécie humana, a noite desempenhou papel definido. Pela fisiologia dos órgãos visuais do homem moderno, pode-se deduzir que a atividade noturna do homem primitivo era mínima, e que, para o sono, procurava abrigo seguro contra predadores. Assim, desenvolveu mecanismos de alarme contra o perigo, principalmente auditivos, olfativos e psicomotores, uma vez que a visão no escuro era limitada. Além disso, sua alimentação noturna era de início ausente ou restrita, assim como as funções digestivas eram adaptadas à alta ingestão de fibras e à defecação diurna, mesmo que a dura luta diurna pela sobrevivência o levasse a sono relativamente prolongado. O ritmo circadiano de seu organismo deve ter sido adaptado a tais condições.

O periodismo na natureza foi intuitivo para o homem desde o início, sendo mesmo sinônimo de vida na terra e evidência divina no céu. A certeza de que após a noite nascia o sol e de que a maré, as fases da lua, a menstruação e as estações são fiéis em seus prazos faz parte até hoje do equilíbrio mental do ser humano. Qualquer modificação perceptível na rotina, não só diária, mas semanal, mensal, sazonal ou anual, é motivo de medo e até de pânico. Se a ausência de ciclos regulares é temida, maior temor é provocado pelo retorno de fenômenos não cíclicos, mas repetitivos, como secas, enchentes, terremotos ou cometas. Mesmo no dia-a-dia de lares repletos de parafernália tecnológica, inclusive plena iluminação artificial, situações reais ou imaginárias são capazes de evocar tais medos e pânicos ancestrais, exatamente em seu momento mais propício que são as sombras externas da noite.

Ainda que epistemólogos duvidem da realidade do tempo como tal, o periodismo empírico levou ao surgimento tanto da religião como da ciência. A partir da religiosidade embrionária, as religiões transcendentes surgiram do reconhecimento do poder cíclico-fecundante do sol no céu, que se efetiva no milagre cíclico-germinativo das sementes na terra. Estas, depois de ocultadas sob o solo, ressurgem sempre em nova colheita. O domínio da agricultura é a primeira consolidação da Ciência, também antes embrionária, que então se desenvolve pela observação dos demais fenômenos cíclicos na terra e no céu, passa pelos ritmos cardíaco e respiratório, valorizados no Egito dos faraós, pela descoberta da circulação sangüínea no século XVII, pela evidência definitiva da evolução das espécies biológicas no século XIX, até o achado da potencialidade cíclica do DNA no século XX.

No caso do tubo digestivo, ainda há a observação de que, apesar de ter forma externa de um tubo, é circular, caracterizado por motilidade cíclica, e que, com toda sua complexidade morfofuncional, parece comportar-se como um animal invertebrado embutido dentro do vertebrado mais evoluído. Mais que isso, utiliza aí recursos químicos partilhados ao longo da escala biológica, pois estão presentes tanto na intimidade neural superior como na pele de anfíbios. Nessa escala, a parte distal desse tubo, o cólon, desempenhou papel fundamental na transição da vida aquática para a terrestre e, a seguir, desta, ainda periaquática, para ambientes áridos. Sua capacidade para reabsorver líquidos, abrigar flora bacteriana e se esvaziar de modo a despistar predadores foi decisiva no sucesso dos mamíferos e da espécie humana. Sendo o cólon sigmóide exclusivo do homem, seu advento evolutivo é indicador da sobrecarga social imposta à retenção fecal e da respectiva suscetibilidade mórbida.

SINTOMAS NOTURNOS DE ORIGEM DIGESTIVA

Tanto a pele (o tegumento externo) como o tubo alimentar (tegumento interno) usam surpreendente escassez de signos para comunicar seu sofrimento. O tubo digestivo, mesmo com seus anexos, usa, para múltiplas doenças, apenas dois sintomas e três sinais. Os sintomas são a dispepsia e a disfagia, e os sinais são a icterícia, a hemorragia e massa palpável. Hoje, é aconselhável o abandono do conceito de dispepsia em senso lato, usado no início da Medicina moderna. Sua definição ampla, de síndrome de composição excessivamente variável, hoje teria pouca utilidade semiológica, sendo mais conveniente a referência específica de cada um de seus principais componentes: desconforto, dor, náusea, eructação, flatulência, boca amarga, bocejo, singulto, vômito e diarréia. Um ou mais destes pode aparecer como sintoma noturno de origem digestiva.

DOENÇA DO REFLUXO E ÚLCERA PÉPTICA: DOIS TIPOS DE MALES DA NOITE

A doença do refluxo gastro-esofageano apresenta quadro noturno que não obedece ao ritmo circadiano, pois suas manifestações neste horário resultam apenas do

decúbito e ocorrem durante o dia, caso o paciente continue acamado ou na sesta. O quadro clínico da doença é composto de queimor retroesternal, freqüentemente acompanhado de regurgitação que agrava com maior decúbito e alivia com a posição ortostática e com antiácidos. Pode ser acompanhado de disfagia, laringite, asma ou tosse. Não é necessária a presença de hipersecreção gástrica, mas o aumento biorrítmico noturno da secreção pode ser fator químico adicional ao fator mecânico do refluxo. Efeito adicional semelhante pode ocorrer com o uso de medicamentos admitidos como contra-indicados na hipersecreção gástrica e como conseqüência do jantar tardio com frituras, gordurosos, apimentados, tomate, refrigerante, cítricos, café, chocolate, vinho tinto e bebidas destiladas. Mesmo outros alimentos devem ser ingeridos três horas antes do decúbito.

A úlcera péptica acompanha o ritmo circadiano, pois se sabe que sua dor ciclicamente exacerba-se à noite. A secreção gástrica basal tem flutuação circadiana, sendo mínima entre 5 e 11h e máxima entre 14 e 23h. Em caso de úlcera (principalmente duodenal), dois terços dos pacientes queixam-se de que são acordados pela dor epigástrica entre 0 e 3h. Aí também podem ocorrer componentes adicionais que não seguem o ritmo circadiano, como a ausência da última refeição e a insônia com ansiedade. Em clínica, diz-se que a dor rítmica da úlcera péptica é aquela que ocorre no intervalo das refeições, com a citada exacerbação noturna. Tal ritmo circadiano (endógeno/exógeno) pode ser modificado pelo efeito dos potentes medicamentos antisecretores ou neutralizadores. É possível também ser modificado pelo regime de turno ou plantão na ocupação do paciente.

A úlcera péptica ficou clássica como doença não só rítmica, mas periódica, ou seja, ela se acompanha de sintomas que surgem e desaparecem durante o dia, sendo fiéis à noite, e também pode ter remissão parcial ou total por dias, meses ou anos, recidivando em períodos mais ou menos regulares. O ritmo circadiano da cicatrização espontânea, sem cura real, inclusive causando ilusão terapêutica, poderá ser esclarecido com os estudos sobre Cronopatologia (do relógio interno) e/ou sobre participação do *Helicobacter pilori* na patogênese da doença. A úlcera produzida por antiinflamatórios não-esteróides tem quadro clínico análogo, mas até 50% podem ser assintomáticas, ou seja, sem qualquer manifestação noturna.

OUTROS MALES QUE SEGUEM O RITMO CIRCADIANO

Síndromes hoje correntes, de grande importância clínica, interpretadas como psicossomáticas, podem incluir determinantes ou componentes do ritmo circadiano: a obstipação intestinal, o cólon irritável e a aerofagia. O mesmo ocorre com manifestações em que há predominância do componente psíquico sobre o somático, este incluindo manifestações dispépticas, todas ligadas, em grau variável, ao chamado 'terror noturno'. O componente cíclico da mente tem sido objeto de classificações tipológicas como personalidades introvertidas ou extrovertidas, podendo, ambas, manifestar-se ciclicamente bipolares, com correspondentes doenças mentais (esqui-

zofrenia e psicose maníaco-depressiva) – em qualquer caso podendo ter relação com manifestações digestivas, inclusive noturnas.

Sabe-se que o peristaltismo, as secreções digestivas, as neurossecreções e os hormônios têm ritmos circadianos relacionados à alternância dia-noite ou sono-vigília e ao longo da vida. A defecação fisiológica é desencadeada pelo ortostatismo matinal, mesmo antes de ser acionado o reflexo gastro-cólico pelo desjejum. Ela é condicionada previamente pelo progressivo aumento do diâmetro fecal, graças ao imperceptível peristaltismo noturno. A tendência para que não haja defecação à noite deriva de seleção havida na origem da espécie. Defecar fora do local de dormir é essencial para afastar o rastreamento olfativo de predadores. Daí que a obstipação significa a quebra do ritmo circadiano da defecação matinal. Reciprocamente, a terapia da obstipação emprega agentes terapêuticos programados para agir durante a noite.

O ritmo circadiano defecatório está ligado genericamente ao equilíbrio parassimpático-simpático. O desequilíbrio pendente ao parassimpático está relacionado à obstipação. No pólo simpático está a diarréia emocional que pode tornar-se freqüente, de noturna passando a diurna, ou vice-versa, chegando à síndrome do cólon irritável, composta de distensão abdominal, com meteorismo, desconforto e/ou dor, aliviados por dejeção amolecida ou líquida, que se torna repetitiva. Doenças orgânicas devem ser consideradas, fazendo-se sempre o diagnóstico por exclusão.

Também, durante a noite, é que os órgãos digestivos contribuem mais efetivamente no processo de livrar o organismo de substâncias tóxicas, principalmente as ingeridas, mas também aquelas introduzidas por outras vias. O sistema digestivo é, pois, território fundamental em Cronotoxicologia. Contudo, os mecanismos fisiopatológicos postos em ação esperam o esclarecimento de 'velhas incógnitas fisiológicas'. Exemplo é a enxaqueca, doença reconhecidamente periódica que já foi associada a tóxicos, alergia e frustração por descumprimento de agenda. Neste último caso, é classicamente circassemanal. Tem a náusea e o vômito como componente digestivo usual, associados a hemicrania, agravados pela luz e pelos ruídos do dia, mas que, se impostos à noite, são exacerbantes. Por outro lado, quadros dispépticos não ligados à enxaqueca podem acompanhar-se de vertigem, relacionada com movimentos da cabeça ou com a transição ortostatismo-decúbito (inverso da lipotímia).

De fato, sinais e sintomas muito cotidianos escondem vasta complexidade que desafia os pesquisadores a que, no futuro próximo, construam um modelo neural mais claro de motilidade digestiva. Assim, o controle mecanoquímico, tanto do lado intrínseco como extrínseco da peristalse, em vários graus, interrelacionado a secreções salivares, gástricas, intestinais, biliares e pancreáticas, bem como a endorfinas, neurossecreções peptidérgicas, secreções parácrinas, neuromoduladores e hormônios clássicos, de ação local e/ou sistêmica, certamente estão envolvidos, por excesso ou falta, na produção de sintomas noturnos que caem na vala comum dos sintomas chamados dispéticos. E isso pode emergir da simples predominância ansiosa do

simpático sobre o parassimpático. Por outro lado, o papel de cada um de tais agentes fisiológicos assume caráter específico ou amplificado em doenças raras que, afinal, refletem sua fisiopatologia.

Como já referido, o anoitecer evoca medos ancestrais que remontam à origem do homem. A noite é o âmbito fóbico por excelência. Temores difusos amplificam medos focais (atuais, potenciais ou imaginários), chegando ao terror noturno, que, principalmente de natureza nosofóbica, paranóide, obsessiva e/ou claustrofóbica, acompanham as manifestações digestivas. A insônia pode ser causa, fator agravante ou conseqüência de tudo isso.

OUTROS MALES QUE NÃO ACOMPANHAM O RITMO CIRCADIANO

Fatores ambientais e alimentares estão relacionados a males digestivos noturnos. Nestes casos, o componente do ritmo circadiano atua secundariamente, tal como na doença do refluxo gastroesofágico.

O principal fator ambiental é o confinamento, ou seja, o indivíduo é obrigado a dormir em determinado ambiente, sem alternativa para escolher outro, e onde principalmente é obrigado a inalar o respectivo ar e a ouvir o ruído que o cerca. Ambos podem causar náusea e insônia, que podem surgir de dificuldades de obscurecimento ou de luminosidade adversa ou ainda de contato com, por exemplo, algum alérgeno ou substância tóxica. Quando o dormitório é coletivo, importante fator condicionante ou agravante de perturbação digestiva ou de insônia pode ser a flatulência sonora e/ou malcheirosa, a respiração estrepitosa ao dormir, a tosse, a coriza, o bruxismo, o pesadelo ruidoso ou o sonambulismo de outrem. Acometimentos odontológicos, otorrinolaringológicos, pneumológicos, neurológicos e psicológicos podem causar boca amarga, aerofagia, náusea e vômito – todos passíveis de acentuação noturna.

Infecções de origem alimentar ou reações não infecciosas a alimentos podem produzir seus primeiros ou principais sintomas à noite. Manifestações dispépticas noturnas, como boca amarga, bocejo, plenitude epigástrica, náusea, flatulência, eructação, singulto, diarréia e dor causam a rememoração nosofóbica do que foi ingerido ao dia, quase sempre com a suposição de infecção ou de 'perturbação alimentar' não infecciosa.

No início da 'era das sulfas', tais manifestações dispépticas eram tratadas com elas. Posteriormente, foram usados os chamados antiespasmódicos. Depois, vieram os antiácidos, anti-secretores e procinéticos. Ultimamente, essas dispepsias são tratadas com tranquilizantes e antidepressivos ou com mistura de todos.

O advento da Aids, das terapias imunossupressivas e do uso freqüente de certos antibióticos, trouxe infecções oportunistas na boca, esôfago, estômago, intestino, reto e órgãos anexos, com inevitáveis manifestações noturnas.

O confinamento ao recinto ou ao leito, associado ao referido medo da noite, pode ser agravado pela falta de privacidade ao dormir, causada pela ocupação múltipla do dormitório, ou pela ausência de banheiro privativo. No passado, mesmo em

casas ricas (e hoje em muitas casas pobres), o vaso sanitário era localizado fora do corpo da casa. O uso do penico ou urinol e da escarradeira debaixo da cama ou dentro do criado-mudo era causa de mau cheiro, produtor de náusea e insônia. Em caso de vaso sanitário em suíte, o modelo usado em alguns países é tão produtor de cheiro nauseante quanto o velho penico.

Doenças parasitárias podem ter seus sinais e sintomas mais notados à noite. Exemplos são o prurido anal por oxiúro e a eliminação de ascarídeo e de proglotes de tênia. Excitantes de vermes, como os licores, ingeridos com o jantar, produzem sua saída anal espontânea ou cólicas à noite. O mal-estar por aumento do fígado e do baço ou por ascite – no Brasil causados também por parasitas – é mais intenso à noite. O megaesôfago e o megacólon da doença de Chagas também pronunciam seus efeitos ao decúbito. O mesmo pode ocorrer com varizes esofageanas e ainda com hemorróidas (que são outra afecção periódica) ou demais enfermidades proctológicas.

BIBLIOGRAFIA

CASTRO, L. P.; COELHO, L. G. V. & VIEIRA, W. L. S. *Úlcera Péptica Gastroduodenal*. São Paulo: Roca (No prelo).

JOHNSON, L. R. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York: Raven, 1981.

MARQUES, N. & MENNA-BARRETO, L. *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo: Edusp, 1997.

SALGADO, C. A. *Dispepsia: evolução do conceito, prevalência e validade*, 2003. Dissertação de Mestrado, Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

SALGADO, J. A. Os meios de vida, as infecções e o destino do homem. In: TONELLI, E. & FREIRE, L. *Doenças Infecciosas da Infância e Adolescência*. 2.ed. Belo Horizonte: Medsi, 2001.

SALGADO, J. V.; SALGADO, C. A. & SALGADO, J. A. A relação médico-paciente na história da medicina. In: FERREIRA, E. C.; RIBEIRO, M. M. F. & LEAL, S. S. (Orgs.) *Clínica Médica: relação médico-paciente*. Rio de Janeiro: Medsi, 2002.

ASPECTOS NEFROLÓGICOS DA MEDICINA DA NOITE

Paulo Roberto Oliveira Faraco
Maurício Younes-Ibrahim

INTRODUÇÃO

Muitos dos mecanismos fisiológicos implicados na homeostase e na interação do organismo com o meio ambiente englobam fenômenos biológicos cíclicos, que se manifestam em períodos temporais variáveis, caracterizando os ritmos biológicos. A forma mais simples de observar os eventos cíclicos no organismo humano é relacioná-los à passagem dos dias, pela variação do ambiente claro e escuro. As oscilações circadianas são majoritariamente controladas por um sistema de marca-passo central, que regula as funções autonômicas, localizado nos núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo. Deste processo, participa a glândula pineal, com seu hormônio, melatonina. No controle da secreção deste hormônio, o organismo utiliza sinais luminosos do ambiente emitidos pelo ciclo claro/escuro, como marca-passo do ritmo circadiano, que no homem varia entre 20 e 28 horas. Como a melatonina é liberada pela pineal apenas na fase escura, ela é um marcador biológico que também permite a distinção entre as estações do ano, já que no inverno as noites são mais longas e é maior a duração do pico noturno de melatonina, ao contrário do que ocorre no verão.

Quando as oscilações biológicas ocorrem em ritmos não-circadianos, elas podem se manifestar com periodicidade superior a 28 horas, sendo denominadas 'infradianas' (ou de baixa freqüência). Já as que ocorrem com periodicidade inferior a 20 horas são denominadas 'ultradianas' (ou oscilações de repetições rápidas). Embora temporalmente defasados em suas manifestações, todos os eventos rítmicos parecem estar relacionados entre si.

O conceito de que os eventos dos ritmos circadianos, infradianos e ultradianos são interdependentes foi desenvolvido há mais de quarenta anos e tem contribuído

efetivamente para a compreensão da chamada Cronofisiologia. Os ciclos dos batimentos cardíacos, dos pulsos hormonais hipofisários, da temperatura corporal, do sono-vigília e menstrual-reprodutivo são exemplos clássicos de ritmos biológicos de freqüências diversas, mas que permanecem modulados entre si, integrando diferentes fenômenos do próprio ciclo da vida. Neste sentido, a Medicina tem procurado observar eventos e elaborar conhecimentos sobre a endogenicidade dos ritmos, na tentativa de desenvolver a capacidade antecipatória de eventos fisiológicos e fisiopatológicos, para serem aplicados em benefício da saúde humana.

FUNÇÃO RENAL

Mais do que qualquer outro órgão, o rim é responsável pela manutenção da composição do ambiente interno. A base biológica da função renal é o conjunto das atividades metabólicas das células que compõem o néfron. Se, por um lado, as adaptações funcionais promovidas nas células renais regem flutuações homeostáticas sistêmicas; por outro, a função renal sofre efeitos diretos e indiretos da maioria dos fenômenos sistêmicos que estão implicados em diferentes oscilações cíclicas do organismo.

Nos rins, como em outros órgãos, as variações fisiológicas ocorrem em sincronia com o sistema nervoso central (SNC), em comunicações feitas através de sistemas complexos de sinalizações endócrinas e neurológicas. Entretanto, em certas condições fisiopatológicas, a eventual quebra de interação com o SNC faz com que os órgãos assumam o comando dos seus próprios ritmos metabólicos e funcionais, desta feita não necessariamente em sincronia com os ciclos dos demais sistemas. Mais recentemente foram demonstrados fenômenos oscilatórios circadianos, auto-sustentados, presentes em diferentes tecidos periféricos, com padrões tão desenvolvidos quanto os do SNC. Individualmente, células de tecidos periféricos, como pulmão, fígado e rim, são capazes de manter uma auto-ritmicidade por mais de vinte dias, independentemente do SNC, mesmo em culturas *ex vivo*, sugerindo a existência de mecanismos de sincronização com características células e órgãos específicas.

O néfron é a unidade funcional do rim. Existem aproximadamente um milhão de néfrons em cada rim humano. Além do glomérulo, o néfron possui uma sucessão de segmentos tubulares distintos, compostos por diferentes células epiteliais. Diuturnamente, as estruturas glomerulares promovem ultrafiltração contínua do plasma, para, em seguida, o epitélio tubular renal executar a antidiurese, pela reabsorção maciça deste ultrafiltrado. Além destas etapas, ocorre secreção ativa de vários elementos metabólicos na luz tubular para então se formar a urina, que é produzida com volume e composição variáveis, ao longo das 24 horas. Flutuações nas características bioquímicas da urina em face do momento metabólico do organismo são a própria confirmação da existência de mecanismos de sinalização intercelulares e interteciduais que asseguram, a cada momento, a resposta orgânica integrada do sistema urinário.

As células também possuem regulagens individuais, feitas através de relógios internos, que controlam suas atividades metabólicas e oscilam de modo cíclico, não necessariamente circadiano, promovendo inclusive as interações com células e/ou tecidos subjacentes. Pela grande variedade de células presentes no trato urinário, quaisquer distúrbios, intrínsecos ou não, das vias de sinalização intra e/ou extracelulares podem interferir negativamente no funcionamento do aparelho urinário.

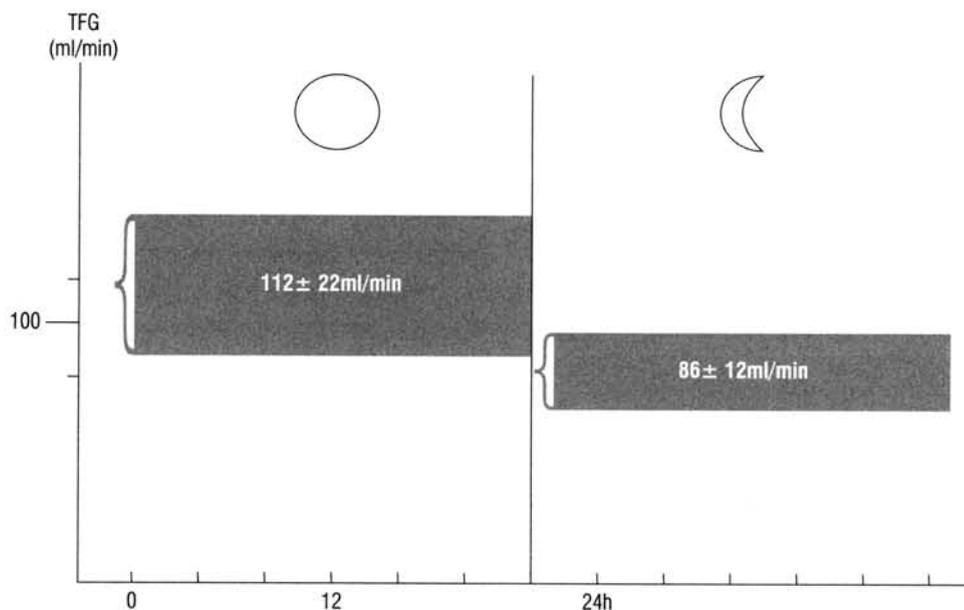
O funcionamento dos rins depende primordialmente de fatores hemodinâmicos. Sem os mecanismos intrínsecos de auto-regulação, a simples variação dos parâmetros fisiológicos que ocorre ao longo de uma jornada normal seria suficiente para produzir grandes flutuações diuturnas na função renal. As irregularidades diárias nas quotas de ingestões protéicas, hídricas e eletrolíticas, as freqüentes mudanças posturais e a inconstância da atividade física exigem mecanismos eficazes de adaptação renal, para modular a excreção urinária de água e de solutos, capazes de agir a curto e longo prazo para manter a homeostase.

A literatura mostra que os padrões urinários circadianos são bastante heterogêneos em relação à excreção de água livre e aos diferentes solutos. A excreção do íon potássio é um exemplo de soluto urinário cujo padrão de excreção varia fisiologicamente ao longo das 24 horas do dia. Em parte, esta variação pode ser atribuída aos intervalos entre os episódios de ingestão de potássio. Entretanto, mesmo quando a ingestão do íon é distribuída igualmente entre o dia e a noite, ocorre um ritmo urinário clássico com baixa excreção de potássio à noite e pela manhã, e uma excreção elevada à tarde. Assim como outros fenômenos circadianos, a periodicidade da excreção urinária de potássio também é relacionada ao ciclo claro-escuro e depende do marca-passo do SNC.

Curiosamente, após uninefrectomia, o ritmo de excreção circadiano não se altera, apesar das adaptações compensatórias, verificadas no rim remanescente, na homeostase de sódio e água. Os mecanismos determinantes da elevada secreção vespertina de potássio ainda não foram completamente desvendados. A sintonia fina na excreção de potássio é modulada pela sua secreção tubular distal. Embora a aldosterona apresente flutuação circadiana característica e seja um hormônio importante na regulação da secreção tubular de potássio pelos ductos coletores, há fortes evidências científicas de que o padrão circadiano de excreção deste íon não é diretamente dependente dos níveis séricos de aldosterona.

O conhecimento dos fenômenos cíclicos biológicos tem sido aplicado para fins terapêuticos. O estudo da interação entre o tempo biológico e a administração de medicamentos é chamado de Cronofarmacologia, da qual a Medicina tem se beneficiado pelo fato de medicamento de ação cardiovasculares, antiasmáticas, antineoplásicas, psicotrópicos, analgésicos, anestésicos locais e antibióticos apresentarem variações farmacocinéticas, em função dos horários em que são administradas. Estas variações são atribuídas a uma conjunção de fatores que envolvem mudanças cíclicas circadianas na velocidade de absorção intestinal, no metabolismo hepático,

na eliminação das drogas pelo rim e nos padrões hemodinâmicos. A função renal oscila ao longo das 24 horas, e a taxa de filtração glomerular atinge o nível mais alto durante o dia, caindo significativamente à noite, durante o sono. Ao longo do ciclo claro do dia, a média dos valores de depuração é significativamente maior que a média observada nos valores noturnos – p <0,0001 (Figura 1).

Figura 1 – Variação fisiológica circadiana da função renal*

* Representação da variação fisiológica circadiana da função renal expressa pelos valores médios e os respectivos desvios-padrão da taxa de filtração glomerular (TFG) medida pela depuração da creatinina (expressa em mililitros por minuto) em indivíduos saudáveis.

Fonte: Desenhado a partir dos valores descritos por Koopman et al. *Clin. Sci.*, *77*: 105-111, 1989.

Tal variação fisiológica também interfere na farmacocinética e nos mecanismos de nefrotoxicidade de várias drogas, sendo o período noturno o de maior risco nefrotóxico. Variações circadianas na excreção renal de drogas ácidas, como sulfametoxazol e salicilatos, são atribuídas às variações do pH urinário, que é mais baixo durante a noite. Drogas como a ciprofloxacina, o paracetamol e a fenil-hidantoína apresentam excreções urinárias reduzidas no período noturno. Já a cisplatina atinge concentrações urinárias mais elevadas quando a droga é tomada pela manhã, em comparação à administração noturna. Em ratos, tanto o efeito diurético como o natriurético da furosemida são significativamente maiores quando a droga é administrada às 10h, em comparação com a dose de 22h. Os aminoglicosídeos (AMG) são antibióticos altamente nefrotóxicos. O padrão clínico de toxicidade renal dos AMG, representado pela queda da filtração glomerular, difere significativamente

quando a mesma dose diária é dada aos pacientes em dose única (menor nefrotoxicidade) ou dividida em três doses (8/8 horas). Ainda, a dose única diária de AMG também produz efeito tóxico variado em função do horário da infusão. O menor nível de nefrotoxicidade foi observado quando os AMG foram infundidos em dose única às 13h30min.

Outros fatores metabólicos podem interferir no potencial nefrotóxico de medicamentos ao longo do dia. Modelos experimentais mostraram que a nefrotoxicidade induzida pela ciclosporina A pode ser prevenida pela melatonina, hormônio liberado pela pineal na fase escura do ciclo circadiano. O mecanismo protetor é atribuído ao efeito antioxidante da melatonina, que reduziria a peroxidação de lipídeos, um dos primeiros eventos moleculares presentes no processo de nefrotoxicidade da ciclosporina A. Mais recentemente, foram demonstrados efeitos diretos de doses nanomolares de melatonina sobre as células tubulares renais, modificando ciclicamente a permeabilidade transepitelial em efeitos duradouros superiores a 12 horas, através de ativação da proteína-quinase C (PKC), sustentando a hipótese de que a melatonina poderia sincronizar os ritmos diários de transporte iônico, através de efeitos diretos no citoesqueleto do epitélio renal.

O transporte glomerular de macromoléculas também obedece a um ritmo circadiano, sobretudo o *clearence* fracional de grandes moléculas se encontra alterado nos pacientes portadores de síndrome nefrótica. Durante a noite, são filtradas apenas cerca de um quarto da quantidade diária de proteína. Esta variação tem sido atribuída a modificações circadianas que acontecem na estrutura funcional das membranas glomerulares. Durante o dia, maior percentagem de superfície de filtração com grandes poros (75 Å) estaria envolvida com o processo de filtração glomerular, em comparação ao período noturno, quando apenas cerca de 65% dos grandes poros presentes na superfície das membranas glomerulares estariam funcionantes. Em consequência, as moléculas maiores seriam filtradas em menor quantidade no período noturno.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na prática clínica, alguns eventos noturnos podem sinalizar e/ou predizer a existência de disfunção do próprio aparelho gênito-urinário ou mesmo de outros sistemas. A cólica renal, a hemoglobinúria paroxística noturna, o edema, a colúria e a proteinúria matinais, a nictúria, a noctúria e a opsiúria manifestam-se com freqüência e podem representar alterações da função renal que devem ser abordadas como protótipos de manifestações de nefropatias. Algumas manifestações noturnas que ocorrem no aparelho urinário refletem, na verdade, distúrbios de outros sistemas, como exemplo a colúria e a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

A HPN é uma doença rara, causada por uma mutação adquirida em um gene do sistema hematopoético ligado ao cromossomo X, que causa defeito na membrana dos eritrócitos aumentando a suscetibilidade destes à lise pelo complemento. Carac-

terizada por hemólise intravascular e hemoglobinúria, a HPN foi descrita em 1882, quando se observou relação com o sono. Nesses pacientes, alguns episódios de hemoglobinúria podem ser precipitados pela exposição ao frio e pH ácido, mas classicamente o sintoma se manifesta durante ou imediatamente após o sono.

Alterações noturnas no funcionamento de outros órgãos ou sistemas podem estar relacionadas a distúrbios renais. A presença de apnéia do sono com suas conseqüências e desdobramentos, assim como outros distúrbios noturnos que prejudicam a qualidade de vida ocorrem com maior freqüência em pacientes portadores de insuficiência renal terminal, quando comparados à população geral.

Opsiúria

O termo opsiúria refere-se ao retardo na eliminação urinária do excesso de água ingerida pelo indivíduo. Em média, a sobrecarga hídrica oral leva cerca de quatro horas para ser eliminada. A opsiúria é uma das primeiras manifestações da perda da capacidade renal de controlar prontamente a excreção de água, o que prolonga o tempo de excreção de água por mais de quatro horas. A observação da opsiúria era muito utilizada pelos clínicos na era pré-diuréticos de alça e, como primeiro sinal clínico de disfunção renal, pode decorrer tanto de injúria renal aguda como da evolução crônica de doença parenquimatosa renal. A opsiúria costuma também acompanhar a síndrome hepatorrenal, em que há dificuldade intrínseca dos rins no controle da excreção de água e sal. Pacientes com opsiúria freqüentemente apresentam nictúria e devem evitar a ingestão de líquidos à noite.

Cólica Renal

O aparecimento de cólica nefrética devido à urolitíase freqüentemente se manifesta durante a noite. Na verdade, a gênese da maioria dos diferentes tipos de cálculos é favorecida por modificações circadianas na função tubular, num processo que se desenvolve ao longo de vários meses ou anos. A litíase renal é associada a fatores de risco, incluindo predisposição genética, hábitos dietéticos e características metabólicas do organismo. Dentre os diversos tipos de cálculo, o de ácido úrico em particular, tem sua origem precipitada pela característica do pH da urina e do fluxo urinário, variáveis que sofrem importante variação circadiana. Cristias de ácido úrico podem servir de núcleo para formação de cálculos de oxalato de cálcio.

A influência do pH urinário na geração de cálculos de ácido úrico é conhecida de longa data. Muitos pacientes formadores de cálculos desta natureza apresentam níveis normais de excreção de ácido úrico, porém, eliminam urina com pH persistentemente baixo. Um dos possíveis mecanismos que contribui para manter a urina constantemente ácida é a perda da variação diurna de pH. Em 1845, Bence Jones demonstrou pela primeira vez as flutuações diurnas do pH urinário, quando descreveu a alcalinização da urina após o consumo de alimentos. Setenta anos mais tarde,

Leathes observou que a urina da manhã é mais alcalina do que a da noite e descreveu a 'maré alcalina' da manhã.

Apesar de alguns estudos posteriores terem contestado essa observação, a maioria dos relatos da literatura aceita a hipótese da variação diária do pH no sangue e urinário. O modelo postulado atualmente para explicar a flutuação do pH urinário correlaciona o fenômeno com a secreção gástrica. A secreção luminal de ácido no estômago resulta na saída de base das células parietais, causando alcalinização do sangue e, conseqüentemente, da urina. A vagotomia previne a alcalinização da urina. Ao mesmo tempo, a administração crônica de antiácidos parece ter efeito restrito intraluminal, já que não afeta a alcalinização circadiana da urina.

Embora indivíduos não formadores de cálculos também desenvolvam urina ácida intermitentemente, a alcalinização periódica da urina parece ser suficiente para protegê-los da formação de cálculos de ácido úrico. Bilobrov e colaboradores (1990) estudaram flutuações diurnas do pH urinário a cada três horas e observaram que os indivíduos não formadores de cálculos apresentavam amplas variações de acidez e alcalinidade da urina, enquanto os formadores de cálculos de ácido úrico mantinham o pH persistentemente baixo. Murayama e colaboradores (2001) conduziram estudo similar que incluiu pacientes internados submetidos à dieta controlada e pacientes ambulatoriais em dieta livre e encontraram resultados semelhantes, em que 82% dos formadores de cálculos mantiveram o pH urinário menor que 6, sem alcalinização pós-prandial e matinal.

Os fatores que interferem ou inibem a variação circadiana do pH urinário parecem contribuir significantemente para a formação de cálculos de ácido úrico. Se a 'maré alcalina' é causada pela secreção gástrica, mecanismos potenciais para a sua ausência incluem: secreção ácida anormal, alteração da carga filtrada de bicarbonato por diminuição transitória da taxa de filtração glomerular e aumento da reabsorção de bicarbonato ligada à capacidade secretória de hidrogênio. A ausência da variação circadiana de pH urinário, mantendo-o permanentemente baixo, contribui para a formação de cálculos, em particular quando associada à variação circadiana do fluxo urinário, justificando a grande incidência de urolitíase que se manifesta à noite.

A demonstração estatística de padrão circadiano na ocorrência de episódios de cólica renal foi elegantemente demonstrada por Manfredini e colaboradores (2002) numa série de 3360 pacientes. Numa população de adultos jovens, em 48,8% foi comprovada radiologicamente a presença de cálculo renal e, em 71% deles, com conteúdo de cálcio, predominando em dois terços no sexo masculino. O início dos sintomas apresentou pico matinal às 4h32min, não havendo diferença significativa entre os pacientes com e sem cálculo identificado. Como a produção de urina e a excreção de solutos variam ao longo do dia, a hiperconcentração urinária verificada durante a noite favorece naturalmente a ocorrência de nefrolitíase e de infecção urinária. O risco litogênico de oxalato de cálcio ao longo do dia também já foi estudado, sendo maior no final da noite e início da manhã. A atividade inibitória da cristalização

urinária para o oxalato de cálcio também apresenta ritmo circadiano fisiológico, com pico entre 5h e 6h. Nos pacientes formadores de cálculo, este horário de pico encontra-se retardado, entre 9h e 10h.

Nictúria

A nictúria é reconhecida como uma alteração urinária sintomática, de origem multifatorial, que afeta tanto homens como mulheres. Nictúria refere-se ao ato de despertar para urinar. Várias definições foram propostas para nictúria, envolvendo volume eliminado de urina durante período noturno fixo (ex: maior que 6,4 ml/kg, volume urinário noturno excedendo um terço do volume total diário), porém, a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou como critério diagnóstico dois ou mais episódios de esvaziamento vesical durante o período noturno. O Quadro 1 mostra os principais fatores que estão associados com nictúria.

Quadro 1 – Principais fatores associados com nictúria

Envelhecimento	
Psicogênicos	Aumento da ingesta hídrica, depressão, ansiedade
Comportamental	Consumo de álcool e cafeína
Patológicos	*Diabetes mellitus*, *diabetes insipidus*, infecções do trato urinário, câncer, insuficiência venosa, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, insuficiência renal crônica
Hormonais	Deficiência de estrogênio, produção reduzida de hormônio antidiurético
Alterações do sono	Interrupções, tempo de permanência no leito
Poliúria	Reabsorção noturna de líquidos, sede excessiva
Distúrbios vesicais	Diminuição da função e capacidade da bexiga
Doenças neurológicas	Doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose múltipla

Há três principais categorias fisiopatológicas de nictúria: poliúria noturna ou noctúria (em que elevada eliminação de urina ocorre durante o período noturno em comparação com o eliminado durante o dia), baixa capacidade volumétrica vesical durante a noite (possivelmente causada por obstrução, instabilidade do detrusor ou cistite) e nictúria mista (combinação de poliúria noturna e baixa capacidade funcional da bexiga). A maioria dos pacientes com nictúria apresenta combinação de poliúria noturna e baixa capacidade vesical. A poliúria noturna tem sido relacionada à deficiência noturna de vasopressina e à natriurese. Esta condição caracteriza, além da modificação do ritmo circadiano do hormônio antidiurético, pela presença de alteração na característica da natriurese, cujo pico de excreção normalmente ocorre entre 16 e 24h e com o menor nível entre 8 e 20h. Mecanismos celulares e moleculares vêm sendo estudados para compreender a oscilação circadiana na excreção de sódio,

que, quando não está relacionada à sobrecarga nutricional, obedece ao ritmo circadiano da atividade da enzima Na-K-ATPase nas células tubulares renais.

No trato urinário, outros fatores extra-renais podem estar associados à nictúria. A excreção de líquidos é influenciada por vários hormônios, incluindo angiotensina II, catecolaminas, peptídeo natriurético, renina e hormônio antidiurético, além da integridade do mecanismo de controle da sede. Tais fatores sofrem modificações com o envelhecimento. Por exemplo, a menor produção de hormônio antidiurético, resultando em maior produção de urina, também é relacionada ao aparecimento de enurese em adultos. Porém, o envelhecimento também se acompanha de disfunção vesical, que associa mais uma condição predisponente para a nictúria se transformar em um sintoma evidente. Isto se aplica mais aos homens, já que as mulheres jovens apresentam distúrbios vesicais com maior freqüência, e o aumento da prevalência de nictúria e sintomas do trato urinário baixo não é tão dependente da idade.

Na mulher, são comuns a incontinência urinária de estresse e nictúria, ambas mais prevalentes em multíparas, quando comparadas com nulíparas ou primíparas. Lesões do trato urinário, das estruturas anatômicas adjacentes e do sistema nervoso que ocorrem durante o parto podem ser responsáveis pelos sintomas do trato urinário baixo. Durante a gravidez, a ocorrência de nictúria pode estar associada a modificações nos níveis hormonais. Da mesma forma que a incidência de prostatismo aumenta com a idade no homem e contribui para agravar a nictúria, a menopausa acompanha-se de modificações vesicais estruturais e funcionais que potencializam o desconforto da nictúria de origem renal na mulher. Alguns estudos revelaram que mulheres na menopausa com queixa de nictúria obtiveram melhora da sintomatologia após reposição hormonal com estrógenos. O papel dos hormônios femininos na fisiopatologia da nictúria de origem renal também é observado em estados de anorexia nervosa em que anovulação e baixos níveis de estrogênio estão presentes.

A produção no período noturno acima de 33% do volume urinário diário é indicativa da síndrome de poliúria noturna, porém este valor não leva em conta variações na duração do sono ou da capacidade vesical. Não existe consenso quanto à definição de excreção normal ou anormal de urina durante o período noturno. Causas simples de aumento do volume urinário noturno incluem uso de diurético ou maior ingestão hídrica antes de dormir. Apesar de alteração na variação circadiana dos níveis de hormônio antidiurético estar associada com nictúria, mulheres sem esta queixa freqüentemente se apresentam com níveis baixos de vasopressina durante o dia, os quais não aumentam durante o período noturno.

A síndrome de poliúria noturna é importante na patogênese da enurese noturna e da nictúria. Esta síndrome cria um círculo vicioso pelo qual a freqüência miccional e a enurese aumentam, provocando aumento da sede e distúrbio do sono. O sono é um dos mais importantes mecanismos que levam à redução do débito urinário noturno, e os pacientes idosos que acordam freqüentemente durante a noite apresentam maior débito urinário do que aqueles com poucas interrupções do sono. Isto é

bem demonstrado pelo menor débito urinário noturno verificado nos pacientes que usam sedativos para dormir, em relação aos que não usam.

Nictúria também deve ser considerada como decorrente da produção aumentada de peptídeo natriurético atrial, nos casos de distúrbio primário do sono. A apnéia obstrutiva do sono pode causar diurese noturna através da produção de peptídeo atrial natriurético estimulada pela hipoxemia. Estudos recentes indicam que a nictúria pode ser um marcador importante na identificação de apnéia noturna, baseado no mecanismo descrito anteriormente.

A enurese noturna da criança, em determinados casos, apresenta mecanismos comuns com a nictúria do adulto. A associação entre aumento da fração de excreção de sódio, hipo-osmolalidade urinária e baixos níveis plasmáticos de hormônio antidiurético durante o período noturno demonstra que a nictúria do adulto de origem renal pode se manifestar na criança com o quadro clínico de enurese noturna.

A nictúria, como distúrbio primário da função renal, associada ou não a outros fatores determinantes como citados anteriormente, constitui-se atualmente em manifestação clínica relevante e que deve ser abordada de forma ampla pelo clínico.

DISTÚRBIOS DO SONO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL TERMINAL

A apresentação clínica da apnéia do sono em pacientes com insuficiência renal terminal é semelhante àquela em pacientes sem doença renal, isto é, despertar noturno freqüente, episódios de apnéia testemunhados pelos parceiros, ressonar em tom elevado e excesso de sono diurno. Alguns destes sintomas podem ser erroneamente atribuídos à própria insuficiência renal crônica, resultando em atenção inadequada para o problema.

A avaliação de populações de pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) através de questionários e polissonografia mostra prevalência de apnéia do sono de 50%. Este percentual é muito maior do que a prevalência na população geral. Vários fatores contribuem para tal prevalência do distúrbio em pacientes com IRC, porém há evidências de que os distúrbios do sono nesta população estão diretamente ligados fisiopatologicamente à síndrome urêmica.

A coexistência de apnéia do sono não tratada nesta população acarreta potenciais complicações clínicas, tais como: exacerbação dos sintomas de IRC, por contribuir para a fadiga diurna e insônia de que estes pacientes já sofrem; reabilitação incompleta em pacientes tratados por hemodiálise, devido à sonolência diurna excessiva e ao comprometimento das funções neurocognitivas; elevação das complicações cardiovasculares, que já são as principais causas de morbidade e mortalidade nestes pacientes; aumento das complicações infecciosas, comuns na IRC pelo distúrbio imunológico decorrente da interrupção do sono e da insônia.

A patogênese da apnéia do sono na insuficiência renal terminal não é clara, apesar de várias hipóteses terem sido sugeridas. Alguns autores descreveram características, tanto de apnéia obstrutiva como de apnéia central, o que envolveria a

desestabilização do controle central da ventilação e/ou oclusão respiratória alta. A abordagem terapêutica deste distúrbio tem sido a mesma dada aos pacientes não portadores de IRC. Isoladamente, o tratamento dialítico convencional parece não influenciar os resultados nesta população já que eles não modificam a incidência de episódios de apnéia. Entretanto, foi recentemente demonstrado, em um pequeno grupo de pacientes, que sessões diárias e noturnas de hemodiálise alteram de modo significativo a incidência de apnéia noturna em pacientes portadores de IRC. A hemodiálise noturna oferece maior *clearence* de toxinas urêmicas e parece promover benefícios metabólicos e da função cardiovascular quando comparada às terapias dialíticas convencionais. Em estudo preliminar, pacientes tratados com hemodiálise convencional e convertidos para hemodiálise noturna apresentaram significativa redução nos níveis séricos de triglicerídeos e aumento nos níveis de HDL (*high density protein*). Os potenciais efeitos benéficos desta nova abordagem terapêutica sobre o perfil lipídico e a apnéia do sono abrem novas perspectivas para o estudo da fisiopatologia dos distúrbios noturnos em pacientes portadores de IRC.

BIBLIOGRAFIA

ASPLUND, R. & ALBERG, H. Diurnal rhythm of antidiuretic hormone in elderly subjects with nocturia. *Med. Sci. Res.*, 19: 765-766, 1991.

BENCE JONES, H. Contributions to the chemistry of urine: the variation in the alkaline and earthy phosphates in the healthy state, and on the alkalescence of urine from fixed alkali. *Philos. Trans. R. Soc.*, 135: 335-349, 1845.

BILOBROV, V. M.; CHUGAJ, A. V. & BESSARABOV, V. I. Urine pH variation dynamics in healthy individuals and stone formers. *Urol. Int.*, 45: 326-331, 1990.

BONDE, H. V.; ANDERSEN, J. P. & ROSENKILDE, P. Nocturnal enuresis: change of nocturnal voiding patterns during alarm treatment. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 28: 349-352.

HALE, W. E. et al. Symptom prevalence in the elderly: an evaluation of age, sex, disease, and medication use. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 34: 333-340, 1986.

HANLY, P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin. Dial.*, 17(2): 109-114, 2004.

KIMMEL, P. L. Sleep disorders in chronic renal disease. *J. Nephrol.*, 1: 59-65, 1989.

KOOPMAM, M. G. et al. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin. Sci.*, 77: 105-111, 1989.

KOOPMAN, M. G. et al. Circadian rhythm in glomerular transport of macromolecules through large pores and shunt pathway. *Kindey. Int.*, 49(5): 1242-1249, 1996.

LEATHES, J. B. Renal efficiency tests in nephritis and the reaction of the urine. *BMJ*, 2165-2167, 1919.

MANFREDINI, R. et al. Circadian pattern in occurrence of renal colic in an emergency department: analysis of patients notes. *BMJ*, 324(7340): 767-769, 2002.

MENDELSON, W. et al. Effects of hemodialysis on sleep apnea syndrome in end-stage renal disease. *Clin. Nephrol.*, 33: 247-251, 1990.

MIDDELKOOP, H. A. et al. Subjective sleep characteristics of 1.485 males and females aged 50-93: effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 51: M108-115, 1996.

MURAYAMA, T. et al. Role of the diurnal variation of urinary pH and urinary calcium in urolithiasis: a study in outpatients. *Int. J. Urol.*, 8: 525-532, 2001.

PARTINEN, M. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 1: 482-487, 1995.

ROUGIER, F. et al. Aminoglycoside nephrotoxicity: Modeling, Simulation, and Control. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 47(3): 1010-1016, 2003.

SAITO, M. et al. Frequency-volume charts: comparasion of frequency between elderly adult patients. *Br. J. Urol.*, 72: 38-41, 1993.

SAMUELSSON, E.; VITOR, A. & TIBBLIN, G. A population study of urinary incontinence and norturia among women aged 20-59 years: prevalence, well-being and wish for treatment. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 76: 74-80, 1997.

SARVESHWER RAO, V. V. et al. Circadian variation in urinary excretion of ciprofloxacin after a single-dose oral administration at 10:00 and 22:00 hours in human subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41(8): 1802-1804, 1997.

WEISS, J. P. & BLAIVAS, J. G. Nocturia. *J. Urol.*, 63: 5-12, 2000.

YOO, S. et al. Period 2: luciferase real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Pnas*, 101(15): 5339-5346, 2002.

CRONOBIOLOGIA E REUMATOLOGIA

17

Roger Abramino Levy

INTRODUÇÃO

A Reumatologia é uma especialidade eminentemente clínica, envolvendo mais de cem entidades diferentes. Mesmo com a grande evolução das metodologias complementares de patologia clínica e técnicas de imagem, a semiologia permanece fundamental. Dentre os pontos indagados na anamnese dirigida, invariavelmente, o ritmo de apresentação das manifestações clínicas, principalmente a dor, sempre é abordado. Mesmo antes de termos explicações plausíveis para as divergências no ritmo das manifestações nas diversas entidades reumáticas, já aprendíamos que a artrite reumatóide (AR) e a espondilite anquilosante (EA) apresentam o pico de dor cedo, pela manhã, enquanto a osteoartrite piora no final do dia. O quadro doloroso da fibromialgia tem relação com distúrbios do sono. A crise de gota pode acordar o paciente com dor no meio da noite, porque se manifesta preferencialmente nesse período.

Em contrapartida, doenças que se relacionam com fotossensibilidade, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a dermatomiosite, muitas vezes acabam por obrigar alguns pacientes a evitarem a exposição solar e, assim, a luz do dia. A depressão psíquica é mais freqüente em pacientes com doenças reumáticas do que na população geral, o que certamente irá influenciar o prognóstico do paciente e a aderência ao tratamento. O estado emocional, assim como os fatores socioeconômicos e o estado geral de saúde, são fortes fatores de influência na expressão clínica das doenças. Certamente, quem tem uma noite mal dormida ou assediada pela dor vai ter dias mais miseráveis do que quem dorme a noite tranqüila. Os estudos indicam que a dor interfere com a qualidade do sono; por outro lado, as desordens do sono aumentam a sensibilidade dolorosa.

Pesquisas recentes têm tentado explicar essas observações, e estudos em humanos e modelos animais têm colaborado para isso. Outro aspecto de grande importância em relação à Cronobiologia das doenças reumáticas está relacionado com a farmacodinâmica de um dos principais grupos de medicamentos utilizados na prática reumatológica, que é o dos glicocorticóides. Preconiza-se sua administração em tomada única pela manhã para minimizar a supressão adrenal. A seguir, iremos revisar a literatura especializada sobre os estudos de Cronobiologia nas doenças reumáticas.

OSTEOARTRITE

Osteoartrite ou artrose é a doença reumática mais comum. Sua incidência aumenta com a faixa etária, estando presente radiologicamente em um terço da população com mais de 65 anos de idade. Além da faixa etária, uma série de outros fatores determina sua manifestação e forma de apresentação. Uma das características mais marcantes da dor na osteoartrite é a sua melhora com o repouso, o que muitas vezes é a principal forma de diferenciação da AR, quando se questiona o diagnóstico diferencial entre essas duas entidades. Portanto, o horário em que o paciente com osteoartrite mais se queixa de dor é no fim do dia, apresentando melhora com repouso. Quando o paciente refere que a dor o acorda durante as horas de sono, indica um quadro mais grave e avançado. A escala de Likert, um dos instrumentos de avaliação da gravidade de dor mais utilizado na prática da Reumatologia, leva em consideração cinco características das queixas álgicas, sendo a manifestação da dor durante o sono, que acorda o paciente, uma delas.

Estudo recente avaliou as variações circadianas da dor, rigidez e habilidade manual em 21 pacientes com osteoartrite. A idade variou entre 52 e 74 anos, sendo a média de 62 anos. Os parâmetros foram avaliados ao acordar, na hora de dormir, e a cada 4 horas por 10 horas. As análises individuais identificaram ritmos circadianos significativos ($p \leq 0,05$) para dor (n = 15/21), rigidez (n = 16/20) e habilidade manual (n = 18/21). Um ritmo circadiano significativo no grupo foi identificado: para dor ($p = 0,013$), rigidez ($p < 0,001$) e habilidade manual ($p < 0,001$). A dor e a rigidez foram menores, assim como a habilidade manual foi maior, ao meio da tarde, com intervalo de confiança de 95%. O ritmo predizível de variações nas manifestações de dor, rigidez e habilidade manual tem implicações na programação das atividades do dia-a-dia e também no regime de administração dos medicamentos na osteoartrite.

OSTEOPOROSE

A influência do ciclo circadiano na osteoporose pode ser traduzida em várias formas. Inicialmente, destacamos que a luz do sol é fundamental para a fixação da vitamina D no osso e, assim, a exposição solar reduzida é um fator que contribui para dimuição da massa óssea. Portanto, indivíduos com outros fatores de risco,

como os genéticos, os relacionados a questões hormonais e os medicamentosos podem ter, na ausência de exposição solar, um fator aditivo importante. Outro dado que relaciona a osteoporose e o ciclo circadiano é o fato de que a maioria (75%) das quedas que acarretam fraturas de colo do fêmur e de punho ocorre à noite na própria residência, geralmente quando o individuo com mais de 70 anos que tem osteoporose acorda para ir ao banheiro.

Com o intuito de avaliar as variações circadianas do ritmo bioquímico de marcadores de reabsorção, Perssens e colaboradores (1999) estudaram amostras de urina matinais (das 6h às 8h) e vespertinas (das 19h às 22h) de 35 indivíduos durante três dias subseqüentes. Foi notado um ritmo circadiano característico marcante nos níveis de deoxipiridinolina específica do osso (DPD), que tem reação cruzada com colágeno do tipo I em todos os indivíduos. Por outro lado, esse padrão não foi encontrado nos níveis de hidroxiprolina/creatinina urinária nem nas medidas de cálcio e creatinina. Os resultados indicam a importância do horário para avaliar os níveis de cruzadores de DPD. Essa análise foi correlacionada a diferentes padrões de ingestão de cálcio no ritmo circadiano de reabsorção óssea em pacientes com osteoporose. Não foram encontrados efeitos significativos no ritmo circadiano dos cruzadores de DPD quando a ingestão diária de cálcio é concentrada na noite (entre 18h e 22h) durante oito dias (n = 7). Ingestão de cálcio (600 mg) às 22h durante oito dias (n = 7) resultou no incremento da excreção urinária de cálcio pela manhã e achatamento da curva no nadir das concentrações de DPD e creatinina urinários. Os autores concluem que a suplementação de cálcio na dieta à noite altera muito pouco o ritmo circadiano de liberação de metabólitos da renovação óssea em pacientes com osteoporose estabelecida.

ARTRITE REUMATÓIDE

É um fato bem conhecido que a AR apresenta uma variabilidade de sintomatologia em determinados horários do dia e de acordo com o dia. Dentre os sinais clínicos de inflamação em AR, as queixas álgicas mudam consistentemente de acordo com o horário do dia: são menos freqüentes à tarde e aumentam depois de meia-noite, atingindo um pico entre 5 e 9 horas da manhã. Isso é observado não somente em relação à dor, mas também no que diz respeito ao edema e à rigidez articular. A rigidez matinal faz parte do critério para diagnóstico da AR. Logo, os sinais e sintomas da AR apresentam um ritmo que parece ser coordenado por um relógio biológico. O ritmo das manifestações da AR, que tem um ciclo de 12 horas, parece ser modulado pela ação do equilíbrio entre melatonina e cortisol que têm efeitos contrários: a melatonina age inibindo o cortisol, e o seu pico plasmático está relacionado com os picos de manifestação clínica. A atividade de células *natural killer* (NK) em pacientes com AR sofre influência do ciclo circadiano e foi relacionada com o perfil de atividade diurno observado nos pacientes.

Os níveis de cortisol da saliva de pacientes com AR de início recente foram estudados, e um padrão de variação que acompanha o ciclo circadiano foi evidenciado. Um desequilíbrio em favor de hormônios pró-inflamatórios (prolactina e citocinas pró-inflamatórias) em detrimento daqueles antiinflamatórios (ACTH, cortisol e outros) parece ser responsável pela atividade do ritmo diurno caracteristicamente observado nos pacientes com AR.

O estudo de Fraser e colaboradores (2001) teve por objetivo investigar os efeitos do jejum de 72 horas nas concentrações de cortisol livre e total no soro de pacientes com AR virgens de tratamento com glicocorticóides. As concentrações de cortisol sérico foram medidas em quatro pacientes com AR, em intervalos de quatro horas, durante dois períodos de 12 horas (12h e 24h), o primeiro alimentando-se de uma dieta normal e o outro durante as últimas 24 horas de um jejum de 72 horas, que só permitia água. Os autores notaram que o jejum elevou as concentrações de cortisol total e livre em 50% e 35%, respectivamente. Isso foi claramente devido a um aumento marcante na concentração sérica de cortisol durante a noite, no jejum, em comparação com períodos com alimentação. Esses resultados sugerem que um aumento da concentração noturna de cortisol ocorre em resposta ao jejum em pacientes com AR que não foram previamente tratados com glicocorticóides. Essa elevação pode mediar a resposta clínica benéfica do jejum prolongado observada em estudos com pacientes com AR.

Em trabalho de Catley e colaboradores (2000), a influência de fatores psicológicos e outros fatores de estresse da vida diária no ciclo de liberação do cortisol em 18 pacientes com AR e em 21 com fibromialgia foi comparada com 22 controles saudáveis. Os participantes foram encorajados a exercerem suas funções diárias normalmente e solicitados a preencherem um diário dos fatores de estresse e das variáveis do dia-a-dia, quando foram coletadas as amostras de saliva para dosagem de cortisol seis vezes por dia. O relato da qualidade e duração do sono também foi feito ao acordar. Foram observados níveis médios mais elevados de cortisol em pacientes com AR e fibromialgia do que em controles e não houve diferença em relação às alterações diárias e os fatores de estresse psicológico. Os resultados desse estudo fornecem evidência de que alterações do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal em AR e fibromialgia não são influenciadas por fatores de estresse diários.

Estudos em modelos experimentais de artrite induzida por adjuvante micobacteriano indicam que, nesse modelo de AR, o ciclo circadiano é rompido. A resposta de defesa ao estímulo antigênico, mediada em parte por citocinas, inclui mudanças na função cronobiológica do sistema nervoso central, como depressão na atividade diária, sono superficial ou anorexia. Os receptores de interferon gama (IFN-γ) são detectados no marca-passo circadiano central, no nível do núcleo hipotalâmico supraquiasmático, na hora em que a capacidade de absorção da luz pelo marca-passo se estabelecer. Com a injeção sistêmica de IFN-γ, o rompimento desses efeitos no

ritmo circadiano da atividade locomotora, na temperatura corporal e na expressão de RNA mensageiro relacionada ao horário já foi bem documentado.

Nos últimos anos, foram examinados uma série de ritmos neuroendócrinos circadianos em modelos animais de artrite induzida por adjuvante, tanto na fase pré-clínica (2 a 3 dias após injeção do adjuvante) quanto na fase aguda da artrite (18 dias após injeção do adjuvante). Em ratos com artrite, a organização das respostas imune e neuroendócrina nas 24 horas se tornou alterada. Uma via hormonal envolvendo a secreção circadiana de melatonina foi identificada, e efeitos significativos na resposta inflamatória imunomediada no ritmo diurno dos hormônios adeno-hipofisários e hipofisiotrópicos foram notados nos animais do estudo. O tratamento com melatonina preveniu a alteração no ritmo das 24 horas de liberação de ACTH, prolactina e LH nos ratos injetados com adjuvante. Além disso, o pré-tratamento com melatonina impediu a variação de 24 horas dos níveis de serotonina hipotalâmica e o *turnover* de dopamina durante a fase pré-clínica da artrite. Portanto, a melatonina parece ter um efeito de 'sincronizador interno' do sistema imune.

Agrasal e colaboradores (2001), em modelo animal de AR, analisaram o ritmo de 24 horas de concentração de proteínas plasmáticas em ratos após a injeção do adjuvante ou do veículo do adjuvante puro. Os picos dos valores de albumina e gamaglobulinas ocorreram durante o ciclo de atividade diurna ($p < 0,02$ e $p < 0,0001$, respectivamente), enquanto os picos de betaglobulinas, alfa-1 e alfa-2 foram detectados durante o período de repouso ($p < 0,002$, $p < 0,0001$ e $p < 0,0004$, respectivamente). A administração do adjuvante, além de induzir a artrite, resultou em alterações temporais nos níveis plasmáticos de albumina e betaglobulina. Também reduziu a amplitude das alterações diárias de globulinas alfa-1 e alfa-2 e diminuiu os valores de globulina alfa-2. O pré-tratamento dos ratos com melatonina (30 microgamas por dia) por 11 dias, com 11 horas de exposição à luz, anulou a supressão dos ritmos de 24 horas de albumina, alfa-1, alfa-2 e betaglobulina induzidos pelo adjuvante micobacteriano. Esses resultados apóiam ainda mais a existência de propriedades das doses farmacológicas de melatonina em situações em que há quebra do ciclo circadiano.

ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

Pacientes adultos com AR e outras doenças reumáticas têm secreção de cortisol característica e polimorfismo peculiar do gene do hormônio liberador de cortisol (CRH). Picco e colaboradores (2002) estudaram 13 pacientes pré-púberes com AIJ oligoarticular com e sem sinais biológicos de atividade de doença (VHS e IL-6). As concentrações plasmáticas de ACTH foram significativamente elevadas às 8h da manhã nos pacientes com AIJ oligoarticular, ao passo que foram encontradas diferenças nas concentrações de cortisol plasmático. A relação ACTH/cortisol estava significativamente aumentada nos pacientes com AIJ oligoarticular em comparação com a população normal tanto às 8h quanto ao meio-dia. As concentrações plas-

máticas de sulfato de dihidroepiandrostenodiona (S-DHEA) e testosterona não diferiram significativamente nas duas populações. O estudo genético com o objetivo de determinar a prevalência de polimorfismos de A1 e A2 nos pacientes com AIJ oligoarticular não encontrou diferença alélica ou fenotípica. Esse estudo sugere a presença de resistência parcial do ACTH com um padrão de desrregulação de secreção em pacientes com AIJ oligoarticular, mesmo em estado de inatividade. Outros estudos em populações pediátricas se fazem necessários.

ESPONDILOARTROPATIAS SORONEGATIVAS

Assim como a AR, as doenças do grupo das espondiloartropatias soronegativas (espondilite anquilosante, artrite reativa, artrite psoriásica e artrite das doenças inflamatórias intestinais) têm por característica o processo inflamatório exuberante que é expresso com dor mais acentuada pelo período da manhã acompanhada de rigidez matinal das articulações acometidas. Nos últimos anos, o tratamento das espondiloartropatias soronegativas vem sofrendo mudanças radicais, acarretando grande melhoria do prognóstico dessas doenças. A principal razão deve-se à maior atenção a esses diagnósticos que não são tão raros quanto se pensava, aproximando-se da freqüência da AR.

GOTA

A gota acomete mais homens do que mulheres e tem por característica crises de mono ou oligoartrite. As crises tendem a melhorar, mesmo que espontaneamente, após uns dias e, no período intercrítico, que pode variar em extensão, trata-se o paciente visando a reduzir o ácido úrico sérico. A crise da gota ocorre pela deposição de cristais de ácido úrico em uma ou mais articulações, constituindo-se num dos quadros de intensidade dolorosa mais intensa. Ocorre mais freqüentemente à noite e comumente acorda o paciente durante o sono. Não encontramos estudos sobre o tema, mas existem algumas possíveis explicações para essa correlação. A mais plausível está ligada à maior drenagem linfática durante o período de repouso da articulação, com a rápida saída de água livre, o que leva à precipitação dos cristais na articulação durante o sono.

FIBROMIALGIA

O entendimento do mecanismo e do tratamento da fibromialgia vem sendo um dos maiores desafios para a prática da Reumatologia moderna. A fibromialgia consiste em um quadro doloroso, em pontos específicos do corpo, aliado a distúrbio do sono. Alguns reumatologistas têm-se especializado no tratamento da fibromialgia que requer abordagem holística. Certamente não se trata de doença facilmente tratável pelo generalista.

SÍNDROME DE SJÖGREN

A síndrome de Sjögren caracteriza-se pela secura das mucosas, principalmente ocular e oral, sintomas gerais e artralgia ou artrite. A secura se agrava durante a noite, por uma série de razões. A redução dos movimentos oculares e orais está relacionada com redução da liberação de secreções, além de que o ar condicionado resseca ainda mais as mucosas. Os anticorpos antimuscarínicos vêm sendo recentemente implicados na patogenia da síndrome de Sjögren. Aparentemente, sua presença está relacionada com provável papel patogênico em relação a sintomas urológicos, incluindo noctúria e aumento significativo de sonolência durante o dia, em pacientes com síndrome de Sjögren primária em comparação aos controles com osteoartrite.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

O LES apresenta quadro clínico extremamente variado. A fotossensibilidade é detectada em até 80% dos pacientes com LES e certamente a pele é um dos principais órgãos-alvo da doença. O quadro cutâneo pode preceder o aparecimento das demais manifestações sistêmicas. Existe forte correlação entre o subtipo de LES com acometimento cutâneo fotossensível e a presença de anticorpos anti-Ro/SSA. Alguns fatores foram identificados como estimuladores da expressão da proteína Ro/SSA, que é citoplasmática, na superfície celular dos queratinócitos em cultura: irradiação ultravioleta do tipo B, assim como o 17-beta estradiol e o choque térmico a 45°C, todos de forma dose dependente. A via de ativação dessa expressão está aparentemente relacionada à transdução de sinal da proteinoquinase C. Há maior dependência em relação à luz ultravioleta B do que com o estradiol.

CRONOFARMACOLOGIA EM REUMATOLOGIA

Dentre os medicamentos utilizados em Reumatologia, os glicocorticóides têm lugar de destaque. É muito importante que se faça o uso da medicação pela manhã, pois, assim, se minimiza a supressão adrenal e, durante a sua retirada, a glândula adrenal recupera-se de forma mais eficaz.

O reconhecimento da importância do ciclo circadiano na determinação da função biológica em situações de saúde e doença fez com que se prestasse maior atenção aos regimes de administração de medicamentos e o seu impacto na eficácia terapêutica. Os resultados em várias doenças que têm variações circadianas nítidas, como a AR, têm melhorado com o correlacionamento do horário de administração da medicação com o ritmo circadiano da doença. Na terapia da AR, a administração de baixas doses de prednisona tem uma melhor ação quando administrada às 2h da madrugada do que às 7h 30min.

BIBLIOGRAFIA

ABBOTT, A. Restless nights, listless days. *Nature*, 425(6961): 896-898, 2003.

AERSSENS, J. et al. The effect of modifying dietary calcium intake pattern on the circadian rhythm of bone resorption. *Calcif. Tissue. Int.*, 65(1): 34-40, 1999.

AGRASAL, C. et al. Effect of melatonin on 24h changes in plasma protein levels during the preclinical phase of Freund's adjuvant arthritis in rats. *Chronobiol. Int.*, 18(3): 435-446, 2001.

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SUCOMMITTEE ON OSTEOARTHRITIS GUIDELINES. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 Update. *Arthritis Rheum.*, 43: 1905-1915, 2000.

BELLAMY, N. et al. Rhythmic variations in pain, stiffness, and manual dexterity in hand osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 61(12): 1075-1080, 2002.

BUTTGEREIT, F. et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.*, 61(8): 718-722, 2002.

CARDINALI, D. P. & ESQUIFINO, A. I. Circadian disorganization in experimental arthritis. *Neurosignals*, 12(6): 267-282, 2003.

CATLEY, D. et al. A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.*, 13(1): 51-61, 2000.

CUTOLO, M. Solar light effects on onset/relapses and circannual/circadian symptomatology in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 21(2): 148-150, 2003.

CUTOLO, M. Circadian rhythms in RA. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 593-596, 2003.

DEKKERS, J. C. et al. Diurnal rhythm of salivary cortisol levels in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 43(2): 465-467, 2000.

DOUGADOS, M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint Bone Spine*, 68(6): 557-563, 2001.

ELLIOTT, W. J. Timing treatment to the rhythm of disease: a short course in chronotherapeutics. *Postgrad. Med.*, 110(2): 119-122, 2001.

FRASER, D. A. et al. Preliminary study of circadian serum cortisol concentrations in response to a 72-hour fast in rheumatoid arthritis patients not previously treated with corticosteroids. *Clin. Rheumatol.*, 20(2): 85-87, 2001.

GOLDENBERG, D. L. Office management of fibromyalgia. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 28(2): 437-446, 2002.

MAESTRONI, G. J. et al. Melatonin in rheumatoid arthritis: a disease-promoting and modulating hormone? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 20(6): 872-873, 2002.

MASERA, R. G. et al. Circadian abnormalities of natural killer cell activity in rheumatoid arthritis. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 876: 88-90, 1999.

MORRIS, A. Fibromyalgia: real or imagined? *J. Rheumatol.*, 31(4): 827-828, 2004.

PICCO, P. Involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with oligoarticular-onset idiopathic arthritis. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 966: 369-372, 2002.

STOLTZ, C. M.; BAIME, M. J. & YAFFE, K. Depression in the patient with rheumatologic disease. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 25(3): 687-702, 1999.

SZEGEDI, A. et al. UVB light and 17-beta estradiol have different effects on the mRNA expression of Ro/SSA and La/SSB autoantigens in HaCaT cells. *Arch. Dermatol. Res.*, 293(6): 275-282, 2001.

WALKER, J. et al. Increased severity of lower urinary tract symptoms and daytime somnolence in primary Sjogren's syndrome. *J. Rheumatol.*, 30(11): 2406-2412, 2003.

ZHANG, J. et al. Induction of Ro/SSA antigen expression on keratinocyte cell membrane by heat shock and phorbol 12-myristate 13-acetate as well as estradiol and ultraviolet B. *J. Dermatol. Sci.*, 24(2): 92-98, 2000.

ZOLI, A. et al. ACTH, cortisol and prolactin in active rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 21(4): 289-293, 2002.

ASPECTOS GINECO-OBSTÉTRICOS DA MEDICINA DA NOITE

Anna Lydia Pinho do Amaral
Vanderlei Carlos Pacini

INTRODUÇÃO

A tradição oral de nossos antepassados já havia elegido a noite de lua cheia como a ocasião propícia e de maior incidência de partos. No reino animal, a sazonalidade da reprodução é bem conhecida e estudada há bastante tempo.

Ronnenberg e Aschoff (1990), em memorável trabalho, mostraram que também existe entre os seres humanos um ritmo nas ocorrências da reprodução. Os autores coletaram dados de 166 regiões, com estudo a cada mês, analisando a soma que totalizou mais de três mil anos de partos, e identificaram um ritmo anual de concepção humana que tem sua máxima incidência quando os dias e as noites têm igual duração (equinócio da primavera). Já em outras regiões, nas quais os dias são de curta duração, durante inverno rigoroso, as taxas concepcionais diminuem e só voltam a crescer com a chegada da primavera.

O organismo humano, que vinha sofrendo transformações há seis milhões de anos, procurando aprimorar a reprodução humana, foi submetido a grandes alterações ambientais que deram origem aos chamados ritmos biológicos, responsáveis pela marcação do tempo e ajuste periódico dos eventos ambientais.

Entretanto, há de ser lembrado que o mundo hodierno vem mudando substancialmente o ritmo da concepção humana, já que, ao ritmo biológico, vem acrescentando influências indiretas, tais como alimentação, aquecimento no inverno, resfriamento do meio ambiente no verão, trabalho noturno e uso da luz artificial.

GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DA NOITE

Na mulher, os ritmos endógenos biológicos, sem dúvida influenciados pelas interferências sazonais e sociais, vêm utilizando o uso de foto-períodos (claro-escuro) como sinal sincronizador em diversos eventos na área gineco-obstétrica.

De acordo com a definição de Aschoff (1981), o ritmo biológico é caracterizado pela recorrência de eventos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais a cada 24 horas, sendo classificado em circadiano (período de um dia), ultradiano (período menor que um dia) e infradiano (período maior que um dia).

Como o organismo humano é fisiologicamente diferente nas diversas horas do dia e da noite, observa-se que certos sintomas e sinais gineco-obstétricos apresentam ritmicidade em sua incidência. Talvez, o mais evidente deles seja o desencadear do trabalho de parto. O ritmo circadiano da mulher tem como seu marcador mais evidente a magnitude, duração e hora da secreção da melatonina pela pineal.

A síntese da melatonina depende do crescimento noturno da enzima N-acetil-transferase (NAT) e da atividade da hidroxyindol-O-metil-transferase (HIOMT), a qual determina a amplitude do evento. Como conseqüência, temos o aumento noturno da melatonina na pineal, sangue, líquido céfalo-raquidiano e urina.

O ritmo diário é influenciado pelo alternar dia/noite, sendo a melatonina ativada pelo escuro e inibida pela claridade.

RITMO DA MELATONINA NA MULHER

São acordes todas as pesquisas que demonstram ser o nível sérico da melatonina noturna diferente nas diversas faixas etárias. Até os três meses de idade, os ciclos circadianos da melatonina não são identificados e, quando aparecem, são muito baixos até os seis meses. De um a três anos, identifica-se a maior concentração noturna (325pg/ml). Entre 15 e 20 anos, as dosagens encontradas durante o dia são de 10pg/ml e no período noturno de 60pg/ml. Estudos sugerem que esses valores são decorrentes do aumento de peso e da área corporal da mulher. Durante o ciclo menstrual, apesar da variação observada nos esteróides sexuais, o padrão característico de excreção da melatonina não é alterado. O mesmo é observado na puberdade precoce ou e na puberdade tardia ou retardada. No estudo da cronobiologia da mulher, diversos são os marcadores utilizados, incluindo-se a saliva.

O ritmo circanual de homens idosos parece ter maior ritmicidade em seus parâmetros hormonais que o de mulheres idosas da mesma faixa etária, porém ambos mantêm o ritmo circadiano inalterado. O ritmo circadiano da testosterona, 17-hidroxiprogesterona e sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) mostra que, à medida que a mulher envelhece, o ritmo da S-DHEA acontece cerca de 2 horas antes. O ritmo circanual da testosterona é maior nos homens, porém o S-DHEA é similar nos dois sexos.

Evento dos mais conhecidos é o problema médico vivido pelas aeromoças, que são obrigadas pelo trabalho a viajar em zonas de diferentes horários. Os problemas são provocados por uma alteração no ritmo circadiano da melatonina que é afetado pelo sono e pela claridade, interfirindo no ciclo menstrual, ovulação e fertilidade das mesmas.

CRONOBIOLOGIA E CÂNCER GENITAL

Estudo realizado no México entre os anos de 1978 e 1987, no rastreamento do câncer da cérvix uterina, revelou importantes subsídios no diagnóstico, morbidade e mortalidade circanual. A máxima incidência diagnóstica ocorreu no mês de fevereiro (inverno), seguido dos meses de agosto e novembro. O maior número de exames preventivos tem o ritmo circanual ocorrendo no mês de junho.

A variação circanual dos receptores positivos de estrogênio e progesterona, encontrados no câncer de mama, mostra aumento de freqüência nas pacientes em pré-menopausa durante os meses de outono e sua diminuição na primavera. Na pós-menopausa, os receptores hormonais são positivos durante os meses de verão, tornando-se negativos no inverno.

Estudo interessante foi realizado na Noruega por Laerum e colaboradores (1995), no qual demonstram que a quimioterapia só deverá ser aplicada nas horas do dia em que o tumor estiver mais receptivo, pois, nesse período, causaria o menor número de efeitos colaterais. Sugere a aplicação da Cronobiologia e do ritmo circadiano celular do tumor, no tratamento quimioterápico, com vistas a aumentar a dose citostática e reduzir os efeitos colaterais.

Cornelissen e colaboradores (1995), da Universidade de Minesota, comprovaram esta dependência rítmica biológica do tumor, já que mostrou ritmo semanal (cerca de sete dias) de envolvimento da glândula pineal com a progressão de adenocarcinoma de ovário.

EVENTOS NOTURNOS NA PRÁTICA TOCO-GINECOLÓGICA

Término da Gravidez

Smolensky (1972) demonstrou que o início do trabalho de parto ocorre com mais freqüência entre 1h30min e 2h30min e que o maior número de nascimentos seria em torno das 5h30min. Grupo controle de partos induzidos no mesmo horário teria pico máximo de nascimentos entre 10h30min e 15h30min. Ajunte-se a esses estudos o realizado por Apgar, que demonstrou que crianças nascidas durante o final da manhã e no período da tarde apresentam maior incidência de problemas no período neonatal.

O horário de maior incidência da parturição dos animais e das mulheres, segundo Honnebier e Nathanielsz (1994), é durante a noite e nas primeiras horas da manhã. Os autores estudaram a atividade miometrial pré-parto e os hormônios circulantes, a fim de verificar o ritmo circadiano materno-fetal e sugeriram que o feto recebe informações acerca da luz ambiente, através da mãe. A interação materno-fetal seria responsável pela parturição na melhor hora do dia e, segundo estes autores, existiria um sistema circadiano materno próprio do estado gravídico.

Backe (1991), em 1.881 partos ocorridos na Noruega, achou que os ocorridos durante a noite apresentam trabalho de parto e duração significamente menor (cerca

de 1 a 2 horas) que aqueles desencadeados e realizados durante o dia. Nas últimas horas da tarde, observa-se maior duração dos trabalhos de parto, falta de progressão fetal e pior prognóstico fetal.

Estudo realizado em Passo Fundo (RS) entre os anos de 1997 e 1999, revelou que, em 5.011 nascimentos, houve periodicidade de 6,98 dias entre as datas com maior número de partos. Os meses de maior incidência de nascimentos foram agosto e setembro e o dia da semana foi terça-feira.

Em Israel, foi observada associação entre os fatores ambientais e meteorológicos e a gravidez ectópica, mostrando que ela ocorre mais entre o inverno e a primavera e que a possibilidade de ocorrência é muito baixa em setembro (0,50%) e bem mais alta entre dezembro e janeiro (1,81-1,42%).

No pós-parto, existe ritmo circadiano nas concentrações plasmáticas da prolactina, que atingem seu pico máximo entre 24h e 6h da manhã. A amamentação provoca o aumento da prolactina, exceto às 8h.

Neuroendocrinologia do Ciclo Menstrual

O maior avanço em neuroendocrinologia foi a demonstração das duas funções principais da célula nervosa: transferir informação rapidamente através da célula pelo fenômeno bioelétrico e transmitir informação a outra célula nervosa e células efetoras através da secreção de substâncias químicas específicas. Portanto, a função do neurônio inclui o potencial de ação e a liberação de substâncias químicas que afetam outras células nervosas e outras efetoras. Determinados neurônios produzem catecolaminas e norepinefrinas através de tirosinas; entretanto, os peptídios que parecem mais importantes e estão sujeitos a modificações nos pulsos de produção e liberação durante a noite são os opióides, por estarem relacionados ao mecanismo da dor e também pelo fato de serem produzidos no cérebro e na hipófise-hipotálamo, sendo fundamentais na regulação da função pituitária. Para Rotsztejn (1980), o sistema porta-hipofisário é tido como controlador do lobo anterior da hipófise: uma rede vascular entre o hipotálamo e a glândula pituitária que, por se localizar em área de complexa vascularização, sofre influência durante a noite no sincronismo com o ciclo circadiano. Esse sincronismo diminui suas atividades no período de descanso noturno e pode, de certa forma, influenciar na liberação de GnRH e conseqüente liberação de FSH e LH. Os efeitos dos esteróides no sistema nervoso central são importantes para duas funções: regulação da produção hormonal hipotalâmica e mediação dos efeitos esteróidicos na modulação do comportamento individual de cada pessoa. A ação exercida pelos estrógenos e outros esteróides no organismo humano é a regulação da síntese proteíca intracelular, por meio de mecanismo de receptor em órgãos efetores ou não. Grande parte das ações dos hormônios no organismo humano é regida pela produção das gonadotrofinas produzidas na hipófise. Por outro lado, a hipófise é controlada por substâncias denominadas neuro-hormônios, que são polipeptídeos elaborados nas células nervosas do hipotálamo. Para

muitos autores, esta produção depende de diversos fatores, dentre os quais estão aspectos da alimentação, quantidade e qualidade das horas de sono, luminosidade, exercícios, uso de drogas e idiopáticos.

Nos seres humanos, o aspecto sexual não exerce uma relação de causa e efeito quando se busca a ovulação. Não há necessidade da ovulação para que se permita o desejo da relação sexual. Em seres humanos, as relações coito-luz ou coito-escuridão não são imprescindíveis à liberação do GnRH. Entretanto, fatores emocionais influem decisivamente no ciclo menstrual feminino, não se conhecendo exatamente as interações entre o córtex cerebral e o hipotálamo. Este último, considerado glândula endócrina, responde a impulsos provenientes de centros mais altos do cérebro. Os impulsos são transmitidos através da mediação de neurotransmissores, tais como dopamina, norepinefrina, serotonina, melatonina, acetilcolina, histamina e ácido aminobutílico. Destes, os mais estudados são as catecolaminas, que estimulam a liberação de GnRH quando indivíduos são submetidos a processo de estresse como, por exemplo, durante uma relação sexual, que estatisticamente ocorre com maior freqüência no período noturno e exerce influência no ciclo menstrual. Por outro lado, a serotonina e a melatonina parecem exercer papéis de inibidoras da liberação de gonadotrofinas. Para Neves e colaboradores (2004), a melatonina é produzida na fase de escuridão ambiental e o estresse e exercício físico em humanos podem aumentar as concentrações plasmáticas de melatonina. A secreção de melatonina tem fortes influências sobre os ritmos circadianos da atividade reprodutora.

O controle da acetilcolina ainda não está bem determinado, mas sabemos que altas doses de atropina podem bloquear a liberação de gonadotrofinas. As prostraglandinas, mais notadamente a E2, estão envolvidas no processo de liberação do GnRH. Por outro lado, os estrógenos podem sofrer influência e ação de uma enzima do hipotálamo, a 2-hidroxilase, que os transformam em catecolestrogênios, de estrutura semelhante às catecolaminas, influenciando na liberação de GnRH. As endorfinas também podem bloquear a liberação de GnRH. Para muitos autores, substâncias como prostaglandinas, prolactina e endorfinas são produzidas e liberadas durante o dia apenas para a sobrevivência, ou seja, para as necessidades mínimas e, durante a noite, outras formas moleculares estariam afetando diretamente o centro liberador de GnRH, determinando, por exemplo, um pulso de LH e conseqüente ovulação. Estes eventos não são bem estabelecidos pela maioria dos autores e, portanto, devemos procurar outras teorias futuras para uma compreensão destes fenômenos noturnos do ciclo menstrual.

De acordo com a liberação pulsátil de GnRH, há liberação, também em ritmo pulsátil, de FSH e LH, e qualquer fator que interfira na liberação destes pulsos provocará resposta direta na ovulação. O ciclo menstrual é um processo repetitivo da integração do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, com muitas mudanças estruturais importantes nos órgãos-alvo como útero, trompas, vagina e endométrio. Cada ciclo em que não ocorreu fertilização culminará sempre em menstruação, sendo o

primeiro dia do fluxo menstrual considerado o início do ciclo. De acordo com questionário aplicado a 150 mulheres de regiões urbanas, em consultas periódicas, ficou estabelecido que a maioria delas (63%) iniciaram um novo ciclo menstrual durante a noite, ou seja, após o escurecer. Algumas explicações são descritas para este fato. Parece que, durante a noite, nos períodos de sono, quando ocorre relaxamento geral e em especial da musculatura miometrial, das arteríolas endometriais e da musculatura uterina cervical, se processariam os primeiros sinais de menstruação.

Além desses efeitos, não é descartada a participação de eventos emocionais relacionados ao coito que, da mesma forma que pode causar menostasia, estaria causando, de forma noturna, a menstruação. Estas vias através das quais fatores emocionais vividos durante a noite podem bloquear as respostas ovariana ou endometrial não estão esclarecidas, mas é sabido que as mesmas ocorrem com freqüência. Tudo indica que os padrões comportamentais e de resposta das funções orgânicas parecem representar a expressão de memória do sistema límbico, apreendidos durante o desenvolvimento biopsíquico do indivíduo. Todos estes efeitos são corroborados por Yen (1983), que relata a ação do GnRH aparentemente mediada pela adenilciclase. O GnRH liga-se ao seu receptor na membrana da célula-alvo, promovendo a síntese da adenosina-cíclica-monofosfato, que atua nas proteínas celulares para produzir o seu efeito. Esta fonte de energia estaria mais liberada no período de repouso, com pouca claridade, sem barulho e sem a utilização dos centros sensoriais superiores, determinando, desta forma, durante a noite, um gasto reduzido de energia, aumentando assim a fonte extra para utilização de todo o complexo mecanismo desta apoptose endometrial dita menstruação. Pinto e Mello, em trabalho recente, reiteram que as contrações uterinas apresentam seu ritmo máximo por volta de 1 hora da madrugada. Em estudo realizado em mulheres da Islândia e Finlândia, que ficaram expostas a períodos prolongados de claridade, observou-se anovulação, oligomenorréia, hipomenorréia e amenorréia. Em consonância a estas situações, podemos arriscar dizer que as mulheres iniciam um novo ciclo, com maior freqüência, durante o período noturno e que todas as doenças catameniais, como dismenorréia, enxaqueca, asma, trombocitopenia menstrual, porfiria, artrite, epilepsia, insônia, hipersonia, pneumotórax catamenial, endometriose e miomatose, também são deflagradas no período noturno.

Ovulação

O padrão de liberação dos hormônios sexuais e gonodatróficos também apresenta variações cronobiológicas. As mudanças mais surpreendentes, na secreção de GnRH, ocorrem de maneira ultradiana e circadiana. A resposta de secreção do LH à estimulação pelo GnRH sintético está diretamente relacionada à freqüência da estimulação pelos pulsos de GnRH endógeno e fornece um índice muito útil da maturação neuroendócrina.

Um ciclo ovulatório adequado depende do perfeito funcionamento do sistema neuroendócrino regulado por complexo mecanismo de retroalimentação, que envolve córtex encefálico, hipotálamo, adeno-hipófise e gônadas. Como estruturas nobres, citamos os gonadotropos, responsáveis pela secreção de gonadotrofinas, e os ovários, que são glândulas efetoras finais do eixo neuroendócrino, capazes de sintetizar os esteróides na dependência sempre do GnRH. Os esteróides gonadais exercem importante efeito modulador sobre a secreção de GnRH e gonadotrofinas hipofisárias. O estradiol pode modular a liberação das gonadotrofinas através de ação no nível do gonadotropo hipofisário. A resposta hipofisária ao GnRH depende da duração da exposição aos estrógenos e é proporcional à concentração circulante de estradiol. A secreção estrogênica pode suprimir a liberação de LH. A progesterona pode provocar uma diminuição da secreção pulsátil de LH induzida pelo GnRH, evidente durante a fase lútea. A secreção pulsátil das gonadotrofinas pode ser alterada durante o sono e/ou no período noturno. No início da puberdade, os pulsos de LH induzidos pelo GnRH e a secreção de esteróides gonadais estão presentes apenas durante o período de sono noturno. Parece que a relação escuro-claro interfere diretamente na síntese e liberação de LH, FSH e GnRH. Para Cavagna Neto (1993), a ovulação parece ocorrer entre 34 e 36 horas após o início da onda de LH ou 10-12 horas após o pico máximo do LH. Desta forma, o AMPc ativa uma série de eventos que levam à maturação final do folículo, como aumento nos níveis intrafoliculares de prostaglandinas e luteinização das células da granulosa. O AMPc e a progesterona também podem ativar enzimas proteolíticas que podem digerir o colágeno da parede folicular e aumentar sua distensibilidade associada à contração do folículo. As inervações intra-ovarianas controlam as contrações rítmicas dos ovários e das células tecais, que possuem fibras de miosina e actina. Podemos assim compreender perfeitamente que o folículo peri-ovulatório inicia o processo para rotura nas primeiras horas diurnas, onde temos intensa concentração de cortisol, aumento da histamina, maior concentração dos fatores angiogênicos e de PGE2, vasta concentração de hormônios, aumento do ritmo cardíaco e incremento do fluxo venoso e da permeabilidade vascular mediada pelo fator ativador de plaquetas. Portanto, uma célula germinativa termina e confirma sua 'magnitude atlética', culminando para rotura num período de baixa do estado de alerta, entre 22h e 2h, de um dia subseqüente daquele inicial, em momento que pode corresponder ao máximo de excitação sexual e determinar a maior ocorrência da fertilização feminina humana.

Prurido Vulvovaginal

Com o objetivo de esclarecer e confirmar que o prurido vulvovaginal é mais freqüente no período noturno, deveremos abordar os aspectos epidemiológicos das vulvovaginites, sendo as mais importantes as provocadas por agentes infecciosos como: *Trichomonas vaginallis, Candida sp, Herpes simplex* e Papiloma vírus humano. Outros fatores causadores de prurido são as vulvovaginites não infecciosas provoca-

das por: alergias, infestações, substâncias químicas, dermatoses vulvares, vulvovestibulites, ou ainda as que ocorrem em grávidas, diabéticas e no estresse físico e mental. Particularmente importante é o prurido vulvovaginal que se manifesta nas usuárias crônicas de corticosteróides ou que estejam submetidas a terapias antineoplásicas, que debilitam e suprimem o sistema imunológico.

O prurido por candidose está associado ao comportamento sexual, pela maior freqüência do coito noturno, coito anal ou gênito-oral; nesta situação, quando um dos parceiros estiver infectado, o sintoma tornar-se-á eminente.

Outros fatores estão associados ao prurido vulvovaginal noturno. A contracepção hormonal à base de estrógenos e progestágenos aumenta o risco para candidose, assim como o uso de espermaticidas, condom masculino ou feminino, dispositivo intra-uterino e diafragma, que podem incrementar a colonização vaginal com conseqüente prurido. Produtos de higiene pessoal, lavagens íntimas, uso de tampões e absorventes genitais, antibióticos sistêmicos ou locais e determinadas dietas, principalmente as ricas em carboidratos, têm-se apresentado como cofatores para o desenvolvimento de candidoses com seu sintoma magno, o prurido noturno.

Para alguns autores, o prurido genital feminino noturno pode trazer diversos distúrbios e prejuízos adicionais como: disfunção sexual feminina, desconforto físico, estresse emocional, dificuldades conjugais e embaraços sociais. Ademais, é inegável sua associação com infertilidade, parto pré-termo, amniorrexe prematura e corioamnionite. Para certos autores, não existe diferença na expressão clínica do prurido ao comparar o horário de maior ou menor intensidade do sintoma. Mas, para um outro grupo de autores, existe uma predisposição noturna quando entra em jogo o aspecto da imunidade. A hipersensibilidade positiva com suas manifestações, na presença do antígeno na candidose, pode ser mais evidente no período noturno por várias razões. Um efeito supressivo noturno ocorre nas células TH1 que, por serem derivadas da mucosa associada ao tecido linfóide, em particular a placa de Payer, com seu trajeto na mucosa do trato genital e reprodutivo, sofrerão influência direta do ciclo circadiano. Os níveis hormonais de cortisona estariam diminuídos no primeiro período noturno e aumentados no tempo seguinte. O estrogênio e a progesterona estariam exercendo um efeito supressivo nesta hora, pelas concentrações elevadas, portanto inibindo o fator quimiotático 1 de macrófagos e, conforme modelo murino, a secreção de IgG e IgA estariam reduzidas num segundo momento, segundo Wiltkin (1987), também ao nível do epitélio cervical propriamente dito. Portanto, podemos concluir que todas as afecções causadas por fungos, protozoários e vírus estão interligadas de certa forma com uma resposta à liberação de histamina local por lesão direta ou indireta da integridade da mucosa genital feminina. Em determinadas situações, a desordem pode ser vista às custas de uma hipersensibilidade mediada por IgE, provocando deficiência do sistema imune da mucosa pela redução dos linfócitos TH1 mucosa-alvo. É indiscutível o papel da imunidade celular neste processo de equilíbrio entre agente e hospedeiro, reforçando a importância da res-

posta imune via TH1, onde há liberação de citocinas como interferon-gama, interleucina-1 e 2. Por outro lado, a via TH2, que libera citocinas estimulantes da produção de anticorpos (interleucinas-4, 5 e 10), terá valor limitado na defesa da mucosa contra este agente. Não há como negar que o intercurso sexual se dá mais à noite e, desta forma, aspectos fisiopatogênicos envolvendo respostas imunes ligadas aos processos alérgicos individuais e em decorrência desta interação sexual podem ser causa direta do prurido.

Manifestações clínicas aparecem no sistema reprodutor, em que é a única região sujeita à restrição física do recrutamento linfocítico. Em estudo recente, confirmou-se que o prurido estaria relacionado ao período noturno, observando-se a patogênese dos fungos no trato genital. Jacob e colaboradores (1996) relatam um caso de prurido de início noturno em paciente alérgica ao fluido espermático. Aspectos morfológicos das leveduras (estrutura, composição, crescimento e nutrição das espécies patogênicas de cândida), relacionados principalmente à aderência, dimorfismo, mudança fenotípica e fatores do hospedeiro, sofrem interferências principalmente no período de repouso. Essas interferências também podem ocorrer com a atividade sexual, utilização de bebida alcoólica, prática tabágica, utilização de drogas e entorpecentes e, sobretudo, ingestão excessiva de carboidratos, gerando hiperglicemia transitória, intolerância à glicose, disfunção do sistema imune e candidose, esta última expressada principalmente pelo prurido vulvovaginal.

Ainda ao anoitecer, com a diminuição da temperatura, utilizando ou não aparelhos de ar-condicionado, observa-se diminuição das *Heat Schok Protein* (proteínas de choque). Estas são produzidas em todas as células vivas e têm papel preponderante no processo de recomposição de proteínas desnaturadas, importantes para o metabolismo celular, promovendo a reconstituição de sua conformação natural e servindo como montadoras de novas proteínas que estariam sendo utilizadas para manter glicocorticóides, andrógenos, receptores de progesterona e certas cinases celulares em seus estados não ativos, contribuindo para a integridade noturna das mucosas.

BIBLIOGRAFIA

AULETTA, F. J. & FLINT, A. P. F. Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, nonhuman primates and womem especially in ralation to the time of luteolysis. *Endocrinol. Rev.*, 9: 88, 1988.

BACKE, B. A circadian variation in the observed duration of labor. Possible causes and implications. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 70: 465-468, 1991.

BERGA, S. L. & YEN, S. S. C. Cicardian pattern of plasma melatonin concentrations during four phases of the human menstrual cycle. *Neuroendocrinology*, 51: 606, 1990.

CAVAGNA NETO, M. *Indução da onda endógena do hormônio luteinizante e do hormônio folículo-estimulante através da administração de análago agonista do hormônio liberador das gonadotrofinas*, 1993. Tese de Doutorado, São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

CLANCY, R. Recurrent vulvovaginal candidiasis: allergy or immune deficiency? *Arch. Allergy Immunol.*, 118: 349-350, 1999.

CORNELISSEN, G. et al. Chronome of urinary 6-sulfoxy-melatonin excretion, circulating CA 125, cancer progression and therapeutic response. *In Vivo*, 9: 375-378, 1995.

DIAZ, S. et al. Circadian variation of basal plasma prolactin, prolactin response to suckling and length of amenorrhea in nursing women. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 68: 946-955.

FIDEL JUNIOR, P. L. & SOBEL, J. D. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clinical Microbiology*, 9: 335-348, 1996.

GOLDENBERG, M. et al. Seasonal patterns in tubal pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 35: 149-151, 1993.

GRAJEWSKI, B. et al. Measuring and identifying large study metrics for circadian rhythm disruption in female flight attendants. *Scand. J. Work Environ. Health*, 29: 337-346, 2003.

HERMIDA, R. C. et al. Circannual variation in the incidence of uterine cervix cancer. *Chronobiol. Int.*, 10: 54-62, 1993.

HONNEBIER, M. B. & NATANIELSZ, P. W. Primate parturition and the role of the maternal circandian System. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 30: 55, 1994.

JACOB, J. et al. Small heat shock protein are molecular chaperones. *J. Biol. Chem.*, 268: 1517, 1993.

JACOB, S. et al. Gynecology allergy to spermatic fluid: a case report. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 26: 825-827, 1996.

KIVELÄ, A. et al. Melatonin in infants and mothers at delivery and in infants during the first week of life. *Clin. Endocrinol.*, 32: 593, 1990.

LAERUM, O. D.; SMAALAND, R. & ABRAHAMSEN, J. F. Current concepts for chronochemotherapy of cancer. *J. Infus. Chemother.*, 5: 159-170, 1995.

MIKULECKY, M. & LISBOA, H. R. K. Daily birth numbers in Passo Fundo, South Brazil, 1997-1999: trends and periodicities. *Braz. J. Med. Biol.*, 35: 985-990, 2002.

NEVES, W. S. Cronobiologia e suas aplicações na prática médica. *Revista HB Científica*, 7: 1, 2004.

NICOLAU, G. Y. et al. Circadian and circannual variations of FSH, LH, testoterone, dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) and hydroxy progesterone (17OH-Prog.) in elderly men and women. *Endocrinologie*, 23: 223-246, 1985.

NICOLAU, G. Y. & HAUS, E. Chronobiology of the endocrine system. *Endocrinologie*, 27: 153-183, 1989.

ROENNENBERG, T. & ASCHOFF, J. Annual rhythm of human reproduction: II – enviromental correlations. *J. Biol. Rhytms*, 5: 217, 1990.

ROJANSKY, N.; BREZEZINSKI, A. & SCHENKER, J. G. Seasonality in human reproduction. *Human Reproduction*, 7: 735, 1992.

ROENNENBERG, T. & ASCHOFF, J. Annual rhythm of human reproduction: I Biology, Sociology or both. *J. Biol. Rhytms*, 5: 195, 1990.

ROTSZTEJN, W. H. Neuromodulation in neuroendocrinology. *Trens. Naurosc*, 3: 67, 1980.

SOBEL, J. D. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *American J. Obstetrics Gynecology*, 178(2), 1998.

SPEROFF, L.; GLASS, R. H. & KASE, N. G. *Endocrinologia Ginecológica: clínica e infertilidade*. 4.ed. São Paulo: Manole, 1991.

VYZULA, R. et al. Seasonal variation in estrogen and progesterone receptor levels in breast cancer: a factor in data interpretation. *Neoplasma*, 48: 19-25, 2001.

WALDHAUSER, F. et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 66: 648, 1988.

WILSON, D. W.; WALBER, R. F. & GRIFFITHS, K. Salivas as a medium for chronobiological studies: its particular potencial in steroid endocrinology. *Ann. Ist. Super. Sanita.*, 29: 607-611, 1993.

WILTKIN, S. S. Immunology of recurrent vaginitis. *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.*, 15: 34, 1987.

YEN, S. S. C. Clinical applications of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone anologs. *Fertil. Steril.*, 29: 257, 1983.

MEDICINA DAS VIAGENS AÉREAS

19

Alberto José de Araújo

INTRODUÇÃO

Desde tempos ancestrais, o sonho de voar sempre fez parte do imaginário humano. Existem registros em pinturas rupestres e na mitologia grega (Ícaro usa asas para fugir dos labirintos de Creta). Em 400 a.C., os chineses criaram as pipas para o lazer, para rituais e para testar as condições do tempo. Hero de Alexandria desenvolveu o *aerolipile*. Leonardo da Vinci, em 1485, desenhou o *ornithoptero* a partir de estudos sobre asas e caudas de pássaros, inspirando a criação do helicóptero. Alberto Santos Dumont, em 1906, teve a primazia de descer em Paris no 14 bis, tornando 'real' o sonho acalentado há tanto tempo.

A tecnologia da aviação rapidamente progrediu no século XX, a partir dos grandes conflitos mundiais, com a aviação militar e, mais tarde, com a aviação civil. Esta última, ao transportar passageiros e cargas em um período de tempo relativamente rápido, passou a ocupar um espaço que não seria possível a qualquer outro meio de transporte, seja por terra ou por mar.

Esses avanços permitiram a redução das distâncias e do tempo de vôo sem escalas, bem como o aumento da capacidade de transporte de passageiros, elevando o número e a duração dos vôos transcontinentais. Dados da Associação Internacional de Transportes Aéreos (Iata), revelam que o número anual de passageiros em vôo passou de 1.562 milhões, em 1999, para 1.647 milhões, em 2000.

O crescente número de viajantes a turismo, negócios ou estudos despertou o desenvolvimento da Medicina Aeroespacial ou Medicina das Viagens Aéreas (MVA). Esta é uma subárea da Medicina das Viagens (MV), que compreende também a Medicina das Altitudes e Medicina Barométrica. Para o seu estudo, concorrem disciplinas

como Infectologia, Medicina Preventiva, Cardiologia, Pneumologia, Angiologia e Medicina de Emergência.

A evolução do conhecimento nesta área tem avançado de forma exponencial, desde as observações de balonistas no início do século XVIII aos experimentos com a câmara de altitude de Paul Bert, em 1878, e, ainda, com as investigações do trágico acidente com o ônibus espacial Columbia. Esta evolução acompanha o desenvolvimento de jatos e de vôos mais rápidos.

Apesar da segurança, conforto e rapidez, as viagens aéreas, especialmente as de longa distância, expõem os passageiros a vários fatores de risco que podem produzir efeitos adversos à saúde. Os principais fatores são a baixa pressão do ar, a redução na saturação de oxigênio, a baixa umidade relativa do ar e o aumento na concentração de ozônio e de radiação cósmica.

A progressiva elevação da altitude torna o ambiente da aeronave hostil a seres humanos. Além disso, os desgastes físico e psicológico das longas viagens e as oscilações do ritmo circadiano representam uma dimensão especial do problema.

As equipes de emergência, a cada dia, são confrontadas com as necessidades de transporte médico aéreo e ocasionalmente lidam com problemas médicos cada vez mais sofisticados. Ouvir o típico chamado de um comissário 'Existe algum doutor a bordo?', em alguma emergência no avião, é uma situação com a qual, mais cedo ou mais tarde, a maioria dos médicos que viaja em linhas aéreas, irá um dia se deparar.

Os passageiros que têm problemas de saúde preexistentes são mais suscetíveis a desenvolver quadros de hipobarismo, hipóxia, desconforto produzido pela expansão de gases, desidratação, trombose do viajante, fadiga da viagem e síndrome de dessincronização. Entretanto, esses riscos podem ser minimizados se o viajante fizer um cuidadoso plano de viagem e tomar precauções simples antes, durante e depois do vôo.

A ocorrência comum de problemas de saúde relacionados às viagens aéreas determina que haja uma certa familiaridade, entre os médicos, com os princípios da MVA, cuja missão é a de proteger a saúde de tripulantes, viajantes e pacientes antes, durante e depois do vôo.

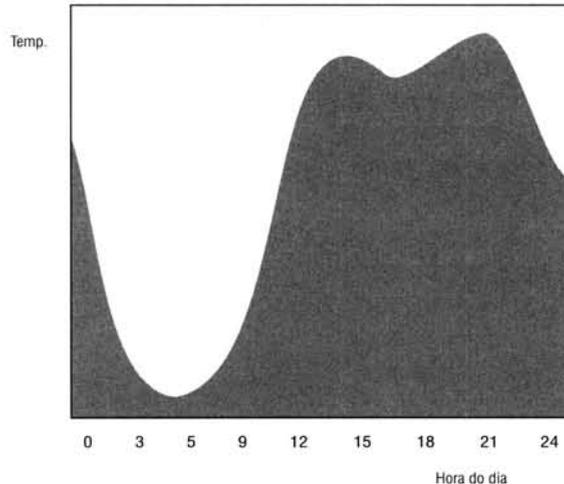
Este artigo pretende discutir a MVA com ênfase na Cronobiologia. Deste modo, iremos abordar a síndrome de dessincronização ou *jet lag* que é, de longe, aquela que mais se relaciona aos objetivos da presente publicação.

SÍNDROME DE DESSINCRONIZAÇÃO

Os primeiros navegadores, ao se deslocarem em direção ao Oriente e às terras do Novo Mundo, certamente não tiveram de se preocupar com as sensações de atordoamento que muitos viajantes experimentam quando os modernos jatos cruzam o céu

e atravessam muitas zonas de tempo. Essas sensações fazem parte de uma cadeia de eventos relacionados à adaptação do corpo às mudanças de fusos horários.

O corpo tem um sistema de ritmos sincronizados que organizam suas funções em rígidos ciclos de 24 horas. Estes ritmos podem ser influenciados e ajustados a uma ampla faixa de fatores ambientais, como o horário no relógio de pulso, se está claro ou escuro e as mudanças de temperatura (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Curva de temperatura corporal

Jet lag é um termo usado para um conjunto de sintomas que resultam das mudanças nos padrões rítmicos naturais do corpo, quando são rapidamente cruzados muitos fusos horários. A rápida passagem pelos fusos rompe os ritmos naturais do corpo, ultrapassando a sua capacidade para reajustar-se às mudanças.

Este fenômeno é denominado dessincronização ou desorientação e até que o corpo consiga reajustar seu relógio interno para os novos fusos muitas pessoas irão sentir esses efeitos. O *jet lag* é um dos tipos de distúrbios do sono.

O organismo desenvolve um ciclo natural dormir-despertar, o qual se liga aos padrões de oferta de luz-escuridão no ambiente. As viagens entre os fusos alteram estes padrões, desregulando os ritmos corporais. Embora uma mudança de poucas horas não pareça significativa, pode ser o bastante para afetar este ciclo. Se um norte-americano, em Brasília, receber uma chamada para despertar às 7 horas da manhã, o corpo dele ainda estará girando no tempo de Nova Iorque, onde são somente 5 horas da manhã. Os efeitos do *jet lag* vão além do cansaço. Isto ocorre porque o rompimento do ciclo dormir-despertar afeta muitos processos orgânicos, incluindo a temperatura e a secreção de hormônios. O desequilíbrio desses processos pode levar a um amplo espectro de sintomas.

O CICLO CIRCADIANO

O ritmo vital

O corpo humano tem muitos ritmos que governam as nossas vidas. O próprio desabrochar da vida humana ocorre com maior freqüência à noite. Já os temidos ataques cardíacos têm o pico em torno das 10 horas da manhã. Assim, quase todo aspecto da vida humana é cronometrado.

O ser humano tem vários relógios biológicos internos. O funcionamento do organismo em um período de 24 horas é denominado ritmo circadiano.

O relógio circadiano localiza-se nos mamíferos no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, no sistema nervoso central (SNC). Este núcleo contém osciladores circadianos em múltiplas células autônomas e os seus mecanismos oscilatórios começam a ser desvendados. Ainda representa um desafio conhecer como células individuais do SNC criam um marca-passo tissular que produz uma leitura exterior coerente ao resto do organismo.

Estudos de gene-expressão, expondo ratos a ciclos de luz-escuridão por períodos próximos aos limites de sincronização do ritmo circadiano, sugerem que os dois ritmos de atividade motora refletem as atividades separadas de dois osciladores localizados nas regiões ventrolateral e dorsomedial do SNC.

O ritmo circadiano é a principal fonte de informações temporal e rítmica para todos os processos fisiológicos do organismo, inclusive a alternância do sono-vigília. Recentes estudos, em modelos animais e humanos, demonstram importante modulação do sono e vigília mediada pelo ritmo circadiano.

O ciclo dormir-despertar

A vantagem na adaptação dos comportamentos de sincronização dormir-despertar com as mudanças diárias no ambiente externo é clara. Porém, no mundo moderno, onde as restrições do tempo são menos importantes, o relógio circadiano ainda impõe limites rígidos na fronteira do sono e estado de vigília, os quais são crescentemente percebidos como limitações ao desempenho humano. Este conflito está ligado aos distúrbios do sono do *jet lag* e do trabalho em turnos e noturno, problemas que não são exatamente doenças, mas refletem a função normal do ritmo circadiano (RC) no contexto das demandas extraordinárias na programação do ciclo dormir-despertar. Independente de outros fatores, o relógio circadiano potencializa a insônia e o estado de vigília em uma fase do ciclo diurno, enquanto favorece o sono na fase oposta.

A presença de luz ou escuridão desencadeia o ciclo de dormir-despertar. O corpo vai se acostumando com a noite, à medida que declina o dia. A produção de melatonina é estimulada na escuridão, enquanto dormimos, e se reduz à medida que surge a luz do dia; a luz natural interrompe a produção do hormônio. Este hormônio é secretado pela hipófise, glândula conhecida como 'cronometrista do cérebro', por

ajudar a dirigir o ciclo de dormir-despertar. Quando viajamos, nosso ritmo circadiano se desconecta do comando do ritmo diurno. O relógio biológico acelera (quando nos movemos no sentido Leste a Oeste) ou retrocede (quando nos movemos no sentido Oeste a Leste).

Período de adaptação

O corpo se adapta para as mudanças de fuso a uma taxa bruta de uma hora por dia. Então, após realizar uma viagem através de oito zonas de tempo, o passageiro pode levar cerca oito dias para ajustar-se completamente à nova hora local.

Muitas pessoas têm uma melhor tolerância para viajar em direção ao Oeste do que para o Leste: as viagens para o oeste resultam em um dia mais longo que beneficia aqueles cujo ritmo natural do corpo é maior do que um ciclo de 24 horas. Certamente, um vôo que não cruze zonas de tempo – viagem Norte para o Sul, por exemplo – não irá causar o *jet lag*.

Cuidados especiais com medicação de uso contínuo

Os viajantes que usam medicação contínua precisam ajustar as doses e horários, pois podem apresentar problemas de saúde ao passarem pelas zonas de tempo. Um paciente com diabetes insulino-dependente deve procurar o médico antes de viajar, para ajustar a dose e horário de aplicação da insulina às mudanças do fuso horário. Do mesmo modo, as mulheres que utilizam contraceptivos orais de baixa dose podem perder a proteção anticoncepcional se as doses são perdidas ou se há demora em tomá-las.

Para exemplificar, citamos o caso de um passageiro que atendemos com crise convulsiva, durante a decolagem de Nova Iorque para o Rio de Janeiro. Ele referiu que pela manhã havia reduzido, à metade, a dose habitual de fenobarbital e que não tinha crises epilépticas há mais de dez anos.

EPIDEMIOLOGIA

As crianças e adolescentes são menos afetados pelo *jet lag* do que os adultos. As pessoas com idade acima de 50 anos apresentam mais dificuldades para suportar os efeitos do *jet lag*. Os principais sintomas são insônia, fadiga e irritabilidade.

O *jet lag* é considerado uma maldição das viagens aéreas porque resulta em perda da eficiência no trabalho e no prazer de férias, freqüentemente por dias após a chegada.

Rogers e Reilly (2002) conduziram um estudo transversal com passageiros em viagem a negócios internacionais; o *jet lag* foi um dos problemas de saúde mais referidos, afetando cerca de 74% desta população.

Em 1994, na Nova Zelândia, foi aplicado um questionário a 228 comissários de vôo de rotas internacionais. Cerca de 96% responderam que sofriam *jet lag*, a

despeito de estarem acostumados a longas e duras viagens. O relógio biológico acelera (quando nos movemos no sentido Leste a Oeste) ou retrocede (quando nos movemos no sentido Oeste a Leste).

Bourgeois-Bougrine e colaboradores (2003) realizaram estudo transversal com 739 pilotos, em vôos de curta e longa duração, sobre a percepção da fadiga. A fadiga foi percebida em (59%) deles, enquanto que 45% referiram padecer sintomas de *jet lag*.

Em ambos os tipos de vôos, os pilotos reportaram fadiga relacionada à privação do sono devido principalmente ao trabalho noturno: vôos noturnos, *jet lag* e despertar precoce. Esses fatores causais devem ser considerados e avaliados na investigação de acidentes.

DIAGNÓSTICO

O *jet lag* ou síndrome de dessincronização emergiu com o aumento das viagens aéreas de longa distância. Os sintomas incluem transtornos do sono, aumento da fadiga, perda da concentração e aumento da irritabilidade no dia seguinte ao vôo. O viajante pode ainda apresentar dificuldades para iniciar e manter o sono, à noite.

Os sintomas são devidos a um fenômeno de dessincronização entre os ritmos do corpo e os ritmos ambientais. O ritmo notoriamente afetado é o ciclo de sono e atividade (dormir-despertar), com as mudanças associadas ao desempenho físico e mental.

Se o viajante apresentar sintomas típicos, na maioria dos casos, não precisará buscar atenção médica. Se os sintomas durarem um tempo maior do que duas semanas, é possível que algum outro fator esteja gerando tais dificuldades. Ainda que não existam testes específicos para o diagnóstico do *jet lag*, o médico pode fazer o diagnóstico com base no reconhecimento dos sinais e sintomas do *jet lag*, anteriormente referidos, em pacientes que fizeram um vôo de longa duração.

O diagnóstico diferencial deverá ser feito com a fadiga de viagem, distúrbios do sono e as repercussões do trabalho em turnos e noturno (Capítulo 20).

A síndrome de fadiga de viagem ocorre também em vôos longos, por serem cansativos e desconfortáveis, e devido à desidratação provocada pelo ar seco da cabine. Seus efeitos devem ser diferenciados do *jet lag* comparando os vôos por zonas de tempo como, por exemplo, da Europa para a Ásia, com os vôos de duração semelhante ao longo do mesmo meridiano como, por exemplo, para a África do Sul, os quais causam fadiga de viagem, mas nenhum sintoma de dessincronização.

SINTOMATOLOGIA

Os sintomas do *jet lag* ocorrem devido ao 'atraso' no relógio biológico produzido por longas viagens aéreas transmeridianas. Podem variar de leves a severos, dependendo do número de zonas de tempo cruzadas e da sensibilidade individual para tais mudanças. Os sintomas iniciam dentro de um ou dois dias após a viagem aérea, ao cruzar, pelo menos, dois fusos horários. Ocorre o rompimento do ciclo dormir-

despertar e, à medida que mais zonas de tempo são cruzadas, o mais provável é que outros ritmos corporais sejam rompidos, o que pode levar a sintomas mais severos.

A insônia é um dos principais sintomas do *jet lag*; ela se caracteriza pela incapacidade em estabelecer um padrão de sono. Esta quebra do ciclo de vigília durante o dia gera sonolência diurna ou indisposição geral. A privação de sono leva à redução da atenção, bastante o suficiente para dificultar a condução de um automóvel. Os distúrbios do sono, às vezes, podem levar, em médio prazo, a um colapso nervoso cujas razões podem passar despercebidas.No Quadro 1 podemos observar uma sinopse dos sintomas.

Quadro 1 – Sintomas típicos do *jet lag* ou síndrome de dessincronização

Sinopse dos Sinais e Sintomas	
Insônia: sono inquieto com despertar freqüente; sonolência diurna.	Distúrbios do humor: irritabilidade, instabilidade emocional.
Indisposição geral: sintomas mimetizam um resfriado	Cefaléia, dificuldade para concentrar-se, prejuízo no discernimento.
Fadiga: sensação de cansaço por vários dias, redução da capacidade de aprendizagem e de treinamento.	*Performance* mental: redução da memória, dificuldade para concentrar-se, lapso de atenção e desorientação.
Distúrbios gastrintestinais: náusea, diarréia.	Alteração dos padrões do apetite, alimentação e hábitos intestinais.

DURAÇÃO

Para cada fuso que o indivíduo cruza durante uma viagem, leva-se cerca de um dia para ajustar-se ao novo ambiente. Por exemplo, pode levar três dias para quem viaja da Califórnia para Nova Iorque sentir-se 'normal' novamente. Se a pessoa viajar de volta para a Califórnia, após ajustar-se ao tempo de Nova Iorque, pode levar outros três dias para ajustar-se ao tempo da Califórnia.

As pessoas idosas parecem ser mais duramente atingidas pelo *jet lag* e podem requerer um pouco mais de tempo para se ajustarem. A viagem do Oeste ao Leste pode produzir sintomas mais incômodos, desde que o organismo tem mais dificuldade em ajustar seu relógio para trás do que para adiante.

TRATAMENTO

Todos os ritmos biológicos são regulados por fatores internos e externos que interagem. Assim, o ritmo circadiano controla a secreção de melatonina (fator interno), a qual aumenta enquanto a luz natural permanece 'desligada'. Com uma rápida mudança de fuso, vários dias são necessários para os fatores externos mudarem a fase do 'relógio do corpo' de um fuso horário para um novo fuso. Acelerar esta mudança adaptativa pode aliviar ou prevenir o *jet lag*.

A abordagem básica do tratamento do *jet lag* reside em uma adequada higiene do sono, terapias de ajustamento e na cronoterapia. Para minimizar seus efeitos, é preciso cuidados com exposição à luz, alimentação, ingestão de líquidos e exercícios. Os medicamentos devem ser usados com cautela, de modo complementar às outras medidas, nos casos de mais difícil controle ou com sintomas de maior duração.

Terapia de ajustamento comportamental

A terapia de ajustamento é um dos esteios no tratamento do *jet lag*, sendo parte importante no tratamento das desordens do ritmo circadiano. Ela maximiza as sugestões ambientais externas (ciclo luz-escuridão) para alcançar a fase circadiana no destino, sem muitas perturbações. Isto significa fazer uma tentativa para começar a sentir os efeitos da mudança de fuso antes da partida.

Os passageiros devem manter um quarto silencioso e escuro durante o período regular de sono e um quarto bem iluminado ao despertar. A sugestão mais importante é a luz: depois de um vôo para o Oeste, é melhor ficar acordado enquanto é dia no destino e tentar dormir quando escurece; depois de um vôo para o Leste, convém ficar acordado, porém evitar a luz natural pela manhã, e ficar ao ar livre, sempre que possível, à tarde.

Esses comportamentos ajustam a fase do relógio do corpo, e o comando para secretar a melatonina é acionado no momento certo. Outra sugestão seria uma gradual mudança nos horários das refeições. Os exercícios leves são aconselháveis se existe luz natural. É bem provável que o uso de álcool ou cafeína dificulte a adaptação e, por isso, deve ser evitado.

Terapia de exposição à luz

A exposição à luz, por inibir a secreção de melatonina, alivia os sintomas. As perturbações do ritmo circadiano respondem bem à terapia com luz brilhante (>600lux); porém uma intensidade mais alta de luz (>6000lux por 30-60min.) pode ser necessária para realizar as mudanças agudas de fuso.

O horário da terapia também é importante, pois afeta o grau e a direção da mudança do ritmo. A terapia aplicada no começo da noite irá retardar a fase do ciclo nas pessoas que apresentam a 'síndrome de fase de sono avançada' (SFSA).

Entretanto, se for aplicada no início da manhã, irá estimular a vigilância matutina e um horário mais cedo para dormir, ideal para os indivíduos que apresentam a 'síndrome de fase de sono tardia' (SFST).

Cronoterapia

Este tratamento consiste em uma gradual troca no tempo de sono conforme a tendência do paciente. Assim, para as pessoas que apresentam a SFST, é aconselhável um progressivo retardo de 3h/dia, seguido por uma manutenção a um horário regular para dormir até alcançar o horário desejado. Já para as pessoas que apresen-

tam a SFSA, o foco da cronoterapia é avançar o horário de ir dormir em 2-3h/noite por uma semana até que se alcance o horário desejado.

Estilo de vida

As pessoas podem responder às trocas nas fases ativas exibindo sinais de privação de sono. Os adolescentes podem ter dificuldades de se levantarem para aula e de se manterem acordados nas primeiras horas da manhã. É possível que os trabalhadores em turnos tenham dificuldades se as trocas ocorrerem muito rapidamente antes que eles tenham chance para ajustar-se.

Alimentação

O relógio da alimentação é um importante *zeitgeber* (fator externo que influencia o relógio do corpo em sua adaptação a um novo fuso horário). Assim, se a pessoa não tem hábito de fazer refeições pesadas à noite, deve evitar as refeições em vôo, pois é impróprio para o horário de seu destino. Os principais conselhos para reorientar os hábitos alimentares incluem limitar as refeições abundantes evitar o excesso de líquidos antes da hora de ir dormir e desencorajar a obesidade.

Atividade física

A modificação do comportamento nos pacientes com irregular ciclo dormir-despertar tem sido útil. Deve-se encorajar a prática de atividades durante o dia, mesmo na presença de fadiga. Uma sesta à tarde, dentro de uma programação diária regular, poderá ajudar a evitar múltiplos cochilos breves de dia e a consolidar o sono no tempo desejável. Deve-se enfatizar a realização de exercícios regulares pela manhã como um componente de promoção da higiene de sono. Os pacientes devem evitar exercícios fortes antes da hora de dormir.

Terapia farmacológica

Normalmente, não é necessário chamar um médico para tratar dos sintomas do *jet lag*. Porém, existem situações nas quais é aconselhável fazê-lo, especialmente quando os sintomas não melhoram dentro de duas semanas. As opções terapêuticas incluem o uso de soporíferos (benzodiazepínicos e imidazopiridinas) e de melatonina.

Os soporíferos reduzem a fadiga – um sintoma recorrente do *jet lag* – durante o ajuste para o novo fuso horário. Isto pode ajudar o passageiro a conseguir um pouco de sono quando ele precisa descansar em um momento que, para seu corpo, ainda é um horário impróprio, e também pode ajudá-lo a dormir à noite.

Ao prescrever uma droga para essas situações, o médico deve ser cauteloso e indicar a dose mais baixa dentro da faixa de segurança recomendada. É preferível sempre escolher uma droga de curta ação e que não leve à 'ressaca', bem como evitar

o uso do álcool enquanto estiver tomando a droga. Os soporíferos só devem ser usados durante os vôos que sejam suficientemente longos para permitir, no mínimo, seis horas de sono.

Benzodiazepínicos (BZD)

São largamente utilizados no combate aos distúrbios do sono, por serem superiores aos barbitúricos e por sua melhor eficácia e baixa toxicidade. Entretanto, deve-se ter cautela com a sua prescrição, especialmente quanto à observância da abstinência ao álcool.

O uso do triazolam® (com freqüência associado ao álcool) em viagens transatlânticas nos anos 80 do século passado resultou em epidemia de 'amnésia de curta duração', na qual os viajantes sentiam-se incapazes de se lembrar de qualquer fato ocorrido nas primeiras horas após a partida.

Os BZD têm um rápido início de ação – um fator positivo em se tratando do *jet lag* –, porém a sua prescrição deve considerar os efeitos indesejáveis, tais como o fenômeno de insônia rebote, as ações residuais durante o dia e o potencial aditivo. Eles são classificados em 2-ceto, 3-hidroxi e triazolo. Os compostos 2-ceto têm meias-vidas longas (>20h) e incluem o diazepam, o clordiazepóxido e o clonazepam. Os agentes 3-hidroxi, oxazepam e lorazepam têm meias-vidas de 12h. Os compostos triazolos incluem alprazolam, midazolam e triazolam e têm meias-vidas de 11-16h, 1,7-2,4h e 1,5-5,5h, respectivamente.

O triazolam®, um BZD de curta-ação, é a droga de escolha para a insônia de início precoce em conjunto com a terapia comportamental. Porém, é pouco efetivo na insônia crônica (pacientes com distúrbios de manutenção ou de início do sono). Nesses casos, é recomendável o uso de BZD de intermediária (estazolam®) ou de longa ação (quazepam®). Para os objetivos deste artigo, iremos nos reportar ao triazolam® que, junto com o estazolam®, se encontram disponíveis no mercado brasileiro.

A dose inicial recomendada de triazolam é de 0,25mg, reduzindo-se à metade em pacientes idosos. O seu uso não está estabelecido para crianças. Ele é contraindicado na gravidez, lactação e em pessoas com hipersensibilidade. As principais interações são com barbitúricos, fenotiazinas, inibidores da mono-amino-oxidase e álcool, os quais aumentam a toxicidade dos BZD para o sistema nervoso central (SNC). Seus efeitos colaterais incluem sedação diurna residual, prejuízo nas funções cognitivas e aumento do risco de quedas, especialmente em idosos. Deve ser administrado com cautela e monitorado em pacientes com doenças hepáticas, pulmonares e renais e na presença de hipoalbuminemia. Também é preciso cautela quando em uso concomitante com agentes depressores do SNC.

Imidazopiridinas

As imidazopiridinas são hipnóticos não-diazepínicos com boa aceitação no meio médico. Isto se deve a dois aspectos: não alteram a arquitetura do sono e não

geram fenômeno de rebote (comumente observado com uso de BZD). O zolpidem tem demonstrado, em estudos duplos-cegos controlados com placebo, propriedades hipnóticas na maioria dos pacientes sem afetar o desempenho de modo significativo no dia seguinte, quando administrado em doses de 7,5-10mg.

É uma droga rapidamente absorvida, tem uma meia-vida de 2,5h e constitui-se em boa opção para os pacientes com insônia de início tardio. Por ser uma droga de curta-ação para induzir o sono, pode ser utilizada no tratamento do *jet lag*. Seu uso não está estabelecido para crianças e, na gravidez, os benefícios devem sempre ultrapassar os riscos.

As principais contra-indicações são hipersensibilidade e lactação. Os efeitos colaterais podem incluir: sonolência, vertigem, tontura e falta de coordenação motora; os pacientes devem ser aconselhados a evitar dirigir e operar máquinas pesadas. As pessoas idosas devem ser monitoradas quanto a eventuais prejuízos no desempenho motor ou cognitivo.

Melatonina

A melatonina é um hormônio secretado pela hipófise, em um rígido ciclo diário, o qual age no corpo como um poderoso sinal interno da aproximação da noite. A sua secreção é inibida na presença de luz brilhante. A melatonina tem um efeito hipnótico e leva o indivíduo a dormir em ambas as fases de mudança do ritmo circadiano, o que é apontado como a única explicação para alguma influência que este efeito possivelmente possa ter no *jet lag*.

Muitos viajantes a utilizam como tentativa de ressincronizar o relógio do corpo. Ela é comercializada em cápsulas, nos EUA, como suplemento alimentar e pode ser adquirida em lojas de importados, no Brasil. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a exemplo da Food and Drugs Administration (FDA), também não aprovou o seu uso. A importância relativa de seus efeitos ainda não está bem estabelecida. A administração da melatonina para o *jet lag* deve sempre ser avaliadas pelo médico.

Herxheimer e Petrie, em 2003 (*Cochrane Review*), realizaram um estudo de meta-análise com dez estudos controlados randomizados que comparavam a melatonina com placebo em passageiros que viajavam longas distâncias.

Em uma das tentativas foi também incluída uma comparação com o hipnótico zolpidem®. Em oito de dez ensaios clínicos foi observada uma significativa redução nos sintomas do *jet lag* quando havia sido administrada a melatonina. Porém, esses ensaios utilizaram diferentes metodologias para avaliar o *jet lag*, e os efeitos adversos não foram procurados de forma sistemática.

A revisão *Cochrane* (2003) concluiu que 2-5mg de melatonina tomados na hora de dormir, após a chegada, é uma dose segura e eficaz e seria válido repetir a mesma posologia durante o período de adaptação ao novo fuso (2-4 dias), junto com as outras medidas já mencionadas (terapia de ajustamento, exposição à luz, crono-

terapia etc.). Porém, as pessoas que não tiveram sintoma do *jet lag* em uma viagem prévia podem nunca precisar utilizar a melatonina.

A melatonina em geral não produz efeitos colaterais sérios, embora exista pouca informação sobre a segurança de sua utilização em longo prazo. Possíveis efeitos colaterais incluem edema das mamas, queda da temperatura e agravamento da depressão.

Alguns estudos da revisão *Cochrane* (2003) não recomendam o uso da melatonina em pessoas com epilepsia ou em uso de anticoagulantes orais, em virtude da possibilidade de ocorrerem interações medicamentosas.

PREVENÇÃO

Embora não exista nada que consiga prevenir completamente o *jet lag*, os viajantes podem tomar algumas medidas para limitar seus efeitos. Em qualquer abordagem sobre o problema, é bom que os passageiros tenham em mente os conselhos mostrados no Quadro 2.

Durante a primeira noite no novo fuso horário, os comprimidos para dormir podem ser úteis para ajudar a pegar no sono em um horário ao qual a pessoa não está acostumada. É preferível que o médico prescreva uma droga de ação curta, de uso estritamente eventual, que pode ser valiosa e não ocasionar nenhum dano ou dependência. Em geral, recomenda-se o uso de pequenas doses, suficientes para atingir este propósito, além de evitar o uso de álcool.

Claramente, só deveriam ser usadas pílulas para dormir em vôos que sejam suficientemente longos: é insensato que o indivíduo tome um comprimido que o deixará sonolento durante oito horas se já esteja em vôo há mais de duas horas. E nunca é demais alertar que o uso de álcool, pílulas para dormir, fadiga e *jet lag* não combinam com dirigir. Muitas pessoas cambaleiam depois de uma longa viagem aérea e de forma imprevidente tentam dirigir, quando elas com certeza ainda não estão ajustadas à nova situação.

Quadro 2 – Conselhos úteis para reduzir os efeitos do *jet lag*

Conselho	Justificativa	Atitude a tomar
Dar preferência aos vôos diurnos.	Causam menos fadiga e privação do sono, permitem que se chegue ao destino em melhor forma (ainda que não ajudem a ajustar-se à diferença de fuso).	Planejar a viagem com antecedência. Escolher roteiros que permitam viajar com mais conforto.
Reorganizar o horário de casa, 5 a 7 dias antes da viagem.	Combinar o horário de casa com o do destino.	Dormir e alimentar-se em tempos diferentes (mais cedo ou mais tarde) do que aqueles a que se está acostumado; Estar descansado antes da partida e manter-se relaxado durante o vôo.
Esforçar-se para adquirir (ou obter) um período máximo de sono.	Condicionar-se às mudanças de fuso horário durante os vôos noturnos na direção Leste e nas viagens transatlânticas.	Fazer uma refeição leve antes do vôo; Pedir à tripulação para não incomodar; Usar alguma medicação leve para pegar no sono (indicação médica); Assegurar um número total de horas de sono equivalente ao horário de casa.
Evitar o cochilo durante e após o vôo.	Voar em direção ao Oeste tem o efeito de alongar o dia, sendo necessário prevenir a sonolência.	Evitar tirar um simples cochilo. Praticar leitura e caminhar a cada hora no interior do jato.
Adotar o horário local, ao chegar ao destino.	A própria pessoa deve tomar medidas, o mais breve possível, que favoreçam uma melhor adaptação ao novo fuso horário.	Reajustar o seu relógio; Ficar acordado durante todo o dia; Dormir somente à noite; Fazer as refeições no horário local; Passar tempo ao ar livre.
Expor-se à luz natural.	Adaptação mais rápida ao novo ambiente.	Evitar ficar no hotel; Sair à luz do dia no novo fuso; Caminhar à tarde.
Evitar o uso de bebidas estimulantes, durante e após o vôo.	Levam à desidratação, interferem no sono e pioram os sintomas do *jet lag*.	Evitar álcool, chá e café; Preferir líquidos leves, sem teor alcoólico.
Tomar bastante líquido antes, durante e após o vôo.	Evitar a desidratação.	Preferir água e sucos naturais.
Elevar a temperatura basal do corpo.	Prevenir a sensação de frio durante o dia (queda natural da temperatura do corpo, à noite).	Tomar um banho quente, ao chegar ao hotel e à tarde.
Aceitar, com naturalidade, que o desempenho físico e mental estará quase sempre reduzido, ao chegar a um novo fuso.	Prevenir o estresse e a queda da *performance* física e intelectual na chegada ao destino.	Procurar relaxar e entender que o organismo precisa desse tempo para adequar-se à nova realidade; Evitar dirigir na chegada.
Evitar compromissos, reuniões de negócios ou conferências nas primeiras 24h após a chegada.	Favorecer uma melhor *performance* física e mental; Manter-se alerta a maior parte do tempo.	Programar os compromissos para o dia seguinte à chegada.

PROGNÓSTICO

Jet lag é um distúrbio transitório que, na maioria dos casos, se resolve por si mesmo dentro de alguns dias. As pessoas idosas e aquelas com rotinas muito rígidas podem ter mais dificuldade para tolerar as mudanças nos seus respectivos ciclos de luz-escuridão, por isso é possível que venham a precisar de um tempo mais longo para se recuperarem. Porém, até mesmo para estas pessoas, espera-se que todos os sintomas desapareçam em duas semanas.

Não há dúvida de que, com o passar do tempo, as pessoas que viajam com certa freqüência desenvolvem as suas próprias estratégias de enfrentamento do *jet lag*. Esta é uma razão que dificulta a avaliação formal de cura para o *jet lag*. Decifrar a influência de outros fatores é o principal desafio, e um grande número de viajantes seria necessário para realizar um estudo científico.

Muitas das conseqüências dos distúrbios do sono relacionadas ao ritmo circadiano podem ser modificadas com o uso de cronoterapia. A educação em saúde pode desempenhar um papel crítico na resposta terapêutica; porém a educação na higiene do sono sem outras intervenções é freqüentemente insuficiente.

CONCLUSÕES

Os efeitos do *jet lag* no desempenho humano, ainda que sejam tipicamente passageiros, podem ser significativos e afetar desde os negócios até as atividades culturais, científicas e diplomáticas, e mesmo o resultado de competições esportivas. A prevenção completa do *jet lag* só se operaria em um cenário com regressão do atual modelo econômico global para um modelo agrário. A sociedade pós-industrial tem um *modus operandi* próprio, qual seja, o de funcionar 24 horas. Os ritmos da vida moderna interferem então com o singular equilíbrio interno do nosso relógio biológico. Na natureza *lato sensu*, um princípio básico é o do equilíbrio dinâmico dos ecossistemas. Quando ele se rompe, quase sempre pela ação predatória do homem, uma série de distúrbios climáticos ocorre.

Na natureza humana, este ponto de equilíbrio também se expressa em nossos ritmos internos biológicos. Para uma relação harmoniosa, necessitamos buscar este ponto de equilíbrio natural frente às exigências da vida moderna. É preciso considerar que existe sempre um preço a pagar pela privação do sono e pelo desequilíbrio gerado pelas rápidas mudanças de fuso horário. A limitação crônica do sono está associada com aumentos significativos de vários problemas de saúde e a sociopatias decorrentes do rompimento de vínculos sociais e afetivos. O ser humano é, por natureza, um ser de relação e, por isso, necessita estar internamente harmonizado com seus ritmos biológicos internos e com os ritmos externos – *Zeitgeber*.

O ritmo circadiano é um relógio da vida e a qualidade de vida que tanto buscamos na sociedade contemporânea está intimamente relacionada com o respeito aos nossos ritmos. A prevenção e tratamento do *jet lag* e outros distúrbios, durante e

após as viagens aéreas, devem ser feitos com critérios e orientados por médicos, de modo a minimizar os efeitos e os riscos decorrentes das mudanças das zonas de tempo. Afinal, se viajar é preciso, é também necessário cuidar da saúde, um bem precioso demais para ficar oscilando em fusos.

BIBLIOGRAFIA

BOURGEOIS-BOUGRINE, S. Perceived fatigue for short and long-haul flights: a survey of 739 airline pilots. *Aviat. Space Environ. Med.*, 74(10): 1072-1077, 2003.

CATALETTO, M. E. & HERTZ, G. Sleeplessness and circadian rhythm disorder. *Medicine World Medical Library*, 1-17, 2004.

CRIGLINGTON, A. J. Do professionals get jet lag? A commentary on jet lag. *Aviat. Space Environ. Med.*, 69(8): 810, 1998.

DE LA IGLESIA, H. O. et al. Forced desynchronization of dual circadian oscillators within the rat suprachiasmatic nucleus. *Curr. Biol.*, 14(9): 796-800, 2004.

GUIDELINES FOR THE PRACTICE OF TRAVEL MEDICINE. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel, 1999.

HERXHEIMER, A. & PETRIE, K. J. Melatonin for preventing and treating jet lag. *Cochrane Database Syst. Rev.*, (1) 2001.

HERXHEIMER, A. & WATERHOUSE, J. The prevention and treatment of jet lag-editorial. *BMJ*, 326: 296-297, 2003.

HONMA, K. et al. Period and phase adjustments of human circadian rhythms in real world. *J. Biol. Rhythms*, 18(3): 261-270, 2003.

INTERNATIONAL TRAVEL AND HEALTH – GUIDANCE. World Health Organization, 2003.

MEDICAL GUIDELINES FOR AIRLINE TRAVEL. 2.ed. Aerospace Medical Association Medical Guidelines Task Force. *Aviat. Space Environ. Med.*, 74(Supl. 5): A1-19.

MORRIS, H. H. & ESTES, M. L. Traveler's amnesia: transient global amnesia secondary to triazolam. *Jama*, 258(7): 945-946, 1987.

REID, K. J.; CHANG, A. M. & ZEE, P. C. Circadiano rhythm sleep disorders. *Med. Clin. North Am.*, 88(3): 631-651, 2004.

REITER, R. J. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract. Clin. Endocrinol. Metab.*, 17(2): 273-285, 2003.

RICHARDSON, G. & TATE, B. Hormonal & pharmacological manipulation of the circadian clock: recent developments and future strategies. *Sleep*, 23(Supl. 3): S77-85, 2000.

ROTH, T.; ROEHRS, T. & VOGEL, G. Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. *Sleep*, 18(4): 246-251, 1995.

STEFFEN, R.; DUPONT, H. L. & WILDER-SMITH, A. *Manual of Travel Medicine and Health*. Hamilton: BC Decker Inc., 2003.

TUREK, F. W. & VAN REETH, O. Use of benzodiazepines to manipulate the circadian clock regulating behavioral and endocrine rhythms. *Horm. Res.*, 31(1-2): 59-65, 1989.

WISOR, J. P. Disorders of the circadian clock: etiology and possible therapy targets. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, 1(6): 555-566, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Safe Food for Travellers: WHO's recommendations*, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *International Health Regulations*, 1969.

SITES

Center for Diseases Control - CDC: http://www.cdc.gov/travel/travel_clinics.htm

International Air Transport Association - IATA: https://www.iataonline.com

International Travel and Health - WHO: http://www.who.int/ith/

National Institutes of Health - NIH: http://nhlbi.nih.gov/health/public/sleep/insomnia.txt

National Sleep Foundation - NSF: http://www.sleepfoundation.org

The International Society of Travel Medicine - ISTM: http://www.istm.org

TRABALHO EM TURNOS E NOTURNO E CRONOBIOLOGIA

20

Alberto José de Araújo

HISTÓRIA DO TRABALHO EM TURNOS E NOTURNO

Desde épocas remotas, o homem já organizava o seu trabalho cotidiano em ciclos. O homem primitivo, ao realizar as tarefas básicas no cultivo, caça e pesca, certamente seguia esses ciclos naturais em uma relação de equilíbrio com o ambiente externo. Em registros históricos encontramos referência à relação que se estabelecia com os ciclos solares, lunares e com os movimentos das estrelas. Por exemplo, as tribos Carajás e Yanomamis estabelecem uma ligação entre o plantio das sementes e a colheita do milho, seguindo a trajetória da constelação das Plêiades. Hábitos noturnos são observados entre alguns povos indígenas, como a caçada, o que os condicionou ao comportamento de dormir de dia.

Os primeiros sinais de hábitos noturnos surgem com a descoberta do fogo. Esta conquista significou muito para a defesa dos povos nômades e para o surgimento dos primeiros trabalhadores noturnos (pastores e sentinelas das tribos). Os gregos e romanos usavam tochas com óleo para iluminar os postos de guarda dos acampamentos e o trabalho dos ferreiros. Mais tarde, o trabalho noturno se estendeu a outras categorias com as crescentes necessidades de comunicação, navegação e transporte terrestre.

Durante o período da alta Idade Média (formação dos reinos germânicos, no século V, até a consolidação do estado feudal, século IX-XII), a maioria das atividades no modo de produção feudal ocorria no período diurno. No período seguinte que se estende até o século XV (1453, queda do império romano do Oriente), há regulação do trabalho artesanal, floresce o comércio e expandem-se as cidades, ainda assim a maioria das atividades é realizada durante o dia, reduzindo-se o trabalho noturno.

Além disso, os lampiões a óleo não garantiam bom nível de iluminação para realizar atividades artesanais, à noite, com qualidade. O trabalho noturno, à época, predominava na mineração de carvão.

A Revolução Industrial e o Trabalho em Turnos

As lentas mudanças econômicas, políticas e sociais ocorridas no período medieval, no entanto, prepararam o caminho para a modernidade. O período seguinte – renascentista – exerce uma grande influência nos padrões culturais; o modo de produção feudal é substituído pelo capitalismo; antigos paradigmas são modificados e ocorrem os grandes descobrimentos. É neste contexto que surgem os primeiros tratados sobre saúde e trabalho dos mineiros, com Georgius Agricola (*De Re Metallica*, 1556) e, posteriormente Bernardo Ramazzini (*De Morbis Artificum Diatriba*, 1700).

Assim, com o fim do feudalismo, grandes massas de trabalhadores deslocam-se do campo para as cidades e deixam para trás o arado e o carro de boi, incorporando-se ao emergente mundo industrial. Nesse período, o comércio adquire vital importância, e o trabalho em turnos e noturno (TTN) se expande de maneira notável. A crescente exigência por matérias-primas levou famílias a adentrarem as minas de carvão e de outros minérios na França, Inglaterra e nas colônias da África e América. Assim, os mineiros foram um dos primeiros grupos a trabalhar em turnos. O Quadro 1 ilustra os principais marcos históricos do TTN.

Quadro 1 – Marcos históricos do trabalho em turnos e noturno (TTN)

Período	Fatores determinantes		Trabalho em turnos e noturno (TTN)
Idade Média			
Início: 476	Migração da cidade → campo	Predomínio de trabalho artesanal durante o dia	Redução do trabalho noturno
Final: 1453	Extração mineral	Intensificação da atividade mineira	Trabalho noturno nas minas
Revolução Industrial			
1700-1850	Mecanização Urbanização: campo → cidade	Uso do carvão Incorporação de homens, mulheres e crianças	Fábricas funcionam à noite Jornadas prolongadas: 12-16h
1800-1900	Iluminação	Substituição progressiva: óleo → gás → querosene Invenção da lâmpada incandescente	Intensificação do trabalho noturno
1900- 2004	Tecnociência Automatização Robotização	Sociedade 24 horas – comunidade tecnológica e de informação	Trabalho em turnos se incorpora de modo definitivo na realidade

Até a invenção da lâmpada incandescente por Thomas Edison, o trabalho noturno se limitava a ambientes onde se utilizavam tochas ou lampiões. A substituição do óleo dos lampiões pelo gás e querosene e, a seguir, pela lâmpada, foi decisivo no aumento do trabalho noturno nas fábricas. O trabalho em turnos era uma raridade, pois limitava a execução de tarefas que exigissem ver com detalhes. As atividades em turnos eram exercidas por soldados, marujos, ferreiros e mineiros.

No final do século XVIII, os primeiros produtores industriais passaram a investir no trabalho em turnos, ao perceberem que se operassem máquinas que seguiam o ritmo do relógio, a produção e os lucros eram maximizados. Isto era evidente nas fundições de ferro e aciarias onde iniciar e parar os processos, de modo repetido, se tornava caro e ineficiente. Henry Ford introduz, no início do século XX, o trabalho em turnos na indústria automotiva, para atender a crescente demanda de automóveis.

A Organização Internacional do Trabalho (OIT) surge em 1918, após a Primeira Guerra Mundial, como um capítulo do Tratado de Versalhes. A OIT estabelece normas e convenções internacionais de segurança no trabalho entre os países membros. Em 1919, duas de suas primeiras convenções (n^{os}. 4 e 6) foram ratificadas e já proibiam o trabalho noturno de menores e de mulheres, respectivamente.

Durante as guerras mundiais, no esforço para produzir material bélico, roupas e alimentos industrializados, intensifica-se o trabalho em turnos, inclusive de mulheres. As indústrias passam a funcionar 24h e adotam os turnos de trabalho. Mais tarde, a maior parte da indústria adota rígidos sistemas de produção contínua (taylorismo e fordismo), 24 horas por dia, submetendo os operários ao TTN e levando ao esgotamento físico e mental de grandes grupos de trabalhadores.

Em 1945, é criada a Organização das Nações Unidas (ONU) e, no pós-guerra, uma série de diplomas legais, no amparo e proteção ao trabalho, passa a ser incorporada nas conquistas, do que veio a ser denominado um novo contrato social: o Estado de Bem-Estar Social (*Welfare State*).

A Sociedade 24 horas e o Trabalho em Turnos

A grande revolução tecnológica a partir da segunda metade do século XX consolida o TTN na sociedade contemporânea. Além dos tradicionais serviços (emergência, bombeiro e polícia), é possível abastecer, ir a supermercados ou realizar operações em caixas eletrônicos abertos durante 24 horas. E o mundo virtual reproduz o que ocorre no mundo real, com as inúmeras facilidades da internet.

Além do incremento do TTN, em indústrias de ponta – química fina e de microprocessadores – surgem, em ritmo frenético, os *call-centers*, os centros de *telemarketing* e outros serviços que processam informações ou vendem produtos a qualquer hora do dia ou da noite.

No mundo moderno é lugar comum viver em megalópoles que ofereçam todos os tipos de facilidades durante as 24 horas do dia, de forma ininterrupta. Inaugura-se uma nova fase da evolução humana: o *homo situs*, em que os requisitos essenciais

para viver são dispor de serviços o tempo todo para atender a quaisquer tipos de necessidades.

Porém, um misto de curioso e trágico desse novo *modus operandi* da sociedade 24 horas é que o homem reduz cada vez mais o período de sono, ignorando o seu efeito restaurador. Para tanto, usa toda sorte de estímulos disponíveis para prolongar o estado de vigília, como a dizer a si próprio: "não se pode perder tempo dormindo; a noite ainda é uma criança, atenta e submetida às vontades do dia".

Apesar de todos os problemas de saúde causados pelo TTN, a sua massiva incorporação pelo mercado em geral nos sinaliza que este tipo de trabalho veio para ficar. Existem muitos interesses políticos e financeiros envolvidos, das indústrias de equipamentos às corporações que compram e vendem serviços para que ele não venha a ser abolido.

A parte triste desta história introdutória é que o TTN pode ser bom para os negócios, mas piora a qualidade de vida, aumenta o risco de acidentes e distúrbios psíquicos e reduz a expectativa de vida de milhões de trabalhadores, roubando o sono deles e de suas famílias.

Além disso, a globalização dos mercados levou a um contrato neoliberal de restrição social com conseqüentes perdas de direitos, precarização do trabalho, maior carga laboral e jornadas prolongadas.

O TTN, com reduzido período de recuperação do organismo, a progressiva robotização, automatização e redução da força de trabalho gera um ambiente de tensão, desgaste físico e mental.

RITMO CIRCADIANO E TURNOS

Os seres humanos têm um ritmo interno ajustado a ciclos com duração de 24 horas que se denomina ritmo circadiano. A temperatura, a freqüência cardíaca, a pressão arterial e a capacidade mental são sincronizadas com este ritmo, estando mais altas nas primeiras horas do dia do que à noite, quando o corpo se prepara para dormir.

A temperatura basal do corpo é o indicador mais evidente deste ritmo. Ela cai significativamente por volta das 23-24h e atinge um declive máximo por volta das 4h 30min. Para quem trabalha a noite, a sensação é de mais frio, embora a temperatura ambiente permaneça a mesma. Quando os trabalhadores de turnos atingem este declive, eles tendem a apresentar três tipos de comportamentos: 1) desejo incontrolável para ir dormir; 2) alucinações periféricas: a pessoa 'vê coisas' no canto do olho; 3) paralisia do turno: a pessoa sabe que deve mover-se, mas não consegue ou dá alguma desculpa para não fazê-lo.

Entre 6h e 6h 30min, a temperatura do corpo começa a subir. Nesse momento, o trabalhador de turno, às vezes, experimenta uma curta onda de calor e, como o

desejo para dormir e a fadiga estão associados ao trabalho noturno, a pessoa começa a alcançar o sono.

A maioria dos trabalhadores em turnos noturnos vai direto para a cama quando chega em casa. Enquanto dormem, a temperatura continua subindo e alcança o pico entre 12 e 13h. Este cume, juntamente com a necessidade de ir ao banheiro, faz com que a pessoa acorde. Depois de levantar-se, o sono tende a ficar muito difícil e, às vezes, até mesmo impossível. Este fenômeno é conhecido como 'insônia de manutenção do sono', uma queixa muito freqüente em trabalhadores de turnos.

Entre 14 e 17h a temperatura corporal baixa ligeiramente, fenômeno denominado como o 'mergulho ou depressão pós-almoço'. Porém, a pessoa não precisa comer para sentir isto, já que ele é um ritmo natural do corpo. Uma vez que a temperatura declina, este é um bom horário para que o trabalhador de turnos durma. Todas as pessoas sentem esta fadiga, a despeito de terem dormido bem. Às 20h aproximadamente, a temperatura do corpo começa a subir e atinge o pico ao redor de 22h. Após isso, a temperatura começa a declinar novamente e o ciclo se repete.

Um indivíduo pode mudar o relógio do seu ritmo de temperatura corporal, mas para um trabalhador de turnos isto é raro ou mesmo impossível, por causa das constantes mudanças a que se submete. Se uma pessoa trabalha sempre à noite e permanece no mesmo ciclo de dormir-despertar no seu tempo fora do trabalho, ela poderia mudar este ritmo, mas é improvável que o faça por causa dos aspectos sociais.

Os viajantes experimentam este mesmo problema de ritmo de temperatura. É um fenômeno conhecido como *jet lag* ou síndrome de dessincronização (tema tratado no artigo 19). Os sintomas de *jet lag* podem ser minimizados se a pessoa permanecer por algum tempo no novo fuso horário. Tem sido demonstrado que, em geral, uma pessoa leva duas semanas para mudar o ritmo de temperatura do corpo, nesta situação.

O sistema circadiano somente é capaz de ajustar-se, no máximo, a uma mudança de 1-2h/dia. Quando alguém trabalha em turnos noturnos isso resulta em uma súbita mudança de hora, a qual poderia ser comparada a voar do Rio de Janeiro para a Europa. Trabalhar em escala com turno rotatório semanal (dia, tarde e noite) é comparável a fazer uma excursão ao redor do mundo em três semanas, sem os prazeres de visitar, por exemplo, a França, a Espanha ou a China.

FASES DE SONO E O TRABALHO EM TURNOS E NOTURNO

Além dos efeitos sobre o ritmo circadiano, o trabalho em turnos afeta, sobretudo, o ritmo do sono. O padrão de sono humano é classicamente dividido em duas categorias: sono NREM (não-movimento rápido dos olhos) e sono REM (movimento rápido dos olhos).

Ambos, sono REM e NREM, combinados, levam cerca de 90 minutos para completar um ciclo, e se repetem com a mesma freqüência, a cada noite. Quando uma pessoa modifica, de forma significativa, o seu horário de dormir, o ciclo NREM/REM fica dessincronizado. Algumas pesquisas sugerem que o retorno a um estado nor-

mal pode levar de 7 a 14 dias. Assim, um trabalhador de turnos que muda o seu padrão de sono a cada 4-7 dias tem poucas chances de retornar ao seu ciclo de sono NREM/REM para um estado quase normal.

O sono é dividido em quatro fases NREM:

- Fase 1: fase transitória entre o despertar e o sono leve, dura entre 10-15 minutos. Nesta fase o corpo registra o sono.
- Fase 2: chamado 'sono clínico'. A pressão e a freqüência cardíaca caem; corresponde a 50% do sono, a cada noite. Como um período de sono de dia é normalmente mais curto, o trabalhador em turno noturno sai perdendo nesta fase.
- Fases 3 e 4: fases reparadoras do sono. A pessoa se encontra em 'sono profundo' e o corpo e a mente restauram a si próprios. Estas fases são muito importantes na manutenção da saúde.

Durante as fases de sono NREM, a mente fica estática e as funções corporais permanecem em seu estado habitual (embora mais lentas).

O período de sono REM normalmente acontece entre 70-90 minutos após o início do sono. Em média, uma pessoa completa cinco ciclos a cada noite com o primeiro período durando de 15-20 minutos e os últimos de 30-60 minutos.

Os trabalhadores de turnos tendem a perder os últimos períodos de sono REM por não dormirem o suficiente durante o dia. Na fase REM há considerável atividade mental, a freqüência cardíaca acelera e a pressão sangüínea flutua. É durante este período que sonhamos. Porém, se a pessoa não é despertada nesta fase, tende a esquecer de seus sonhos. Outros fatos importantes sobre o sono REM é que o corpo perde a habilidade para regular a temperatura como se estivesse paralisado. Isto pode nos impedir de representar nossos sonhos.

O trabalhador de turnos, ao dormir durante o dia, tem, em média, 2-3h a menos de sono do que quem dorme à noite. Ele perde fração significativa de sono REM e a quantidade de sono da Fase 2 é menor. Isto resulta em 'sono fragmentado'. Ele dorme freqüentemente durante o dia em dois períodos distintos: algumas horas pela manhã e depois, uma hora à tarde, ou pouco antes de se dirigir para o trabalho, à noite.

O trabalhador noturno pode achar difícil dormir durante o dia, pela dificuldade em manter um ambiente escuro e livre de ruídos. O barulho, até mesmo quando não leva a despertar, tem efeito nos ciclos de sono da pessoa. O trabalhador noturno deve lidar com a privação de sono e com o efeito da depressão do ritmo circadiano. Como resultado, é difícil para um trabalhador de turnos não se sentir cansado.

A ESCALA EM TURNOS

Por causa da sua própria natureza, não existe um horário perfeito que incorpore o trabalho em turnos. Para a maioria das pessoas, os turnos que giram no sentido

horário, ou seja, de dia, à tarde e à noite, são melhores que do que aqueles que rodam em sentido anti-horário. A freqüência de rotação também é controversa. Alguns defendem uma prolongada rotação dos turnos, tais como de duas a três semanas. Outros fazem apologia de rotações curtas de dois a três dias. Ambas escalas têm vantagens e desvantagens.

O corpo necessita de aproximadamente dez dias para ajustar-se ao trabalho em turnos noturnos. Porém, é comum que os trabalhadores de turnos noturnos revertam as rotinas diárias para 1-2 dias durante os dias de folga, as quais tendem a tornar o ritmo circadiano instável.

A quantidade de horas de trabalho em turnos (duração de 8 *versus* 12 horas) é também controversa. O organismo humano, em geral, pode tolerar turnos com duração de até 12 horas. É muito importante para a integridade física e segurança no trabalho que não seja permitida dobra ou 'serão' durante rotação de turnos com duração de 12 horas.

A melhor escala será sempre aquela que tem a concordância dos empregados. Quando existe um espaço para os empregados participarem na discussão das escalas de trabalho, é possível um melhor ajuste a seus ritmos e uma melhor aceitação dos horários, o que leva, por conseguinte, a menos reclamações. Porém, há estratégias que podem ser utilizadas na otimização dos horários de turnos, conforme veremos, a seguir:

Duração ou Extensão da Rotação dos Turnos

- Rotação longa de turnos: consiste em estender os turnos noturnos por período de 4-6 semanas. Assim, a pessoa trabalharia à noite somente algumas vezes por ano. Com período mais longo, o ritmo circadiano muda para o horário do turno noturno. Ao fazer este tipo de escala de trabalho, a pessoa precisa manter o seu ciclo dormir-despertar até mesmo nos dias de folga. Isto pode ser problemático para aquelas que tentam retornar ao turno diurno no período em que estariam de folga e no qual seus ritmos circadianos permaneceriam desorientados.

- Rotação curta de turnos: envolve não mais do que três turnos noturnos seguidos. Deste modo, a troca, sendo mais rápida, mantém o ritmo circadiano completamente ajustado. A rotação de turnos seria em escalas do tipo 1/1/1, ou seja, turnos noturno, diurno e à tarde, seguidos por dois dias de folga, o que é muito favorável para os trabalhadores. Esta parece ser a melhor forma de escala para o trabalho em turnos. Quando a pessoa trabalha em 1-2 turnos noturnos parece ajustar-se de modo bastante rápido ao turno de dia. Em rotação mais longa, de 4-7 noites, torna-se mais difícil ajustar o relógio biológico. Nesta situação, a pessoa é incapaz de retornar a um horário normal de sono até depois de 2-3 dias e costuma sentir-se exausta nesse período.

Direção da Rotação dos Turnos

Tem sido provado que a direção no sentido horário é mais fácil para o ritmo circadiano. Assim, se a pessoa estiver saindo de dias ou tardes para 'rodar' seu turno à noite, estará avançando, pelo menos, nesta direção. Isto também é conhecido como 'rotação de retardo de fase'. Se a pessoa entra em uma rotação de fase avançada, como, por exemplo, noites ou tardes para dias, estará indo contra seu ritmo circadiano.

A maioria das pessoas sente menos os sintomas de *jet lag* quando voa do leste para oeste do que do oeste para leste. O trabalho em turnos funciona no mesmo princípio. Assim, a mudança dos turnos de 12 horas do período diurno para o noturno é dramática, pois está em completa oposição ao sentido do ritmo circadiano do indivíduo. Por isso, será benéfico para o trabalhador se ele permanecer em uma rotação de retardo de fase de dias para noites, seguida por um período de folga.

Duração e Horário de Início dos Turnos

Os princípios circadianos são mais fáceis de serem aplicados para turnos de 8 horas e com rotação no sentido horário. Porém, muitos trabalhadores preferem turnos de 12 horas porque recebem um terço a mais de dias de folga.

A idade é um dos fatores que atua sobre a duração dos turnos. Os indivíduos com mais idade são menos capazes de se ajustarem às mudanças freqüentes provocadas pelo trabalho em turnos. Idealmente, os turnos com a duração de 8 horas são mais convenientes para um indivíduo mais velho. O ritmo circadiano de trabalhadores mais jovens adapta-se melhor às mudanças, e o trabalho em turnos, algumas vezes, favorece o arranjo de responsabilidades domésticas, como cuidar de crianças.

Uma estratégia para reduzir o impacto para a saúde dos turnos em sistema de rodízio seria, por exemplo, fixar os turnos nos períodos de 22h-6h, 6h-14h e 2h-10h. Assim o trabalhador pode ganhar um pouco mais de tempo de sono durante aquele que seria o seu horário normal de dormir. É importante também organizar a extensão do turno de trabalho, como, por exemplo, se o turno diurno durar dez horas, o da tarde deve ser de oito horas e o noturno deve durar somente seis.

A participação dos trabalhadores na organização das escalas é fundamental, pois eles têm a experiência de trabalharem em turnos e sabem a duração e a rotação do turno às quais podem se adequar melhor.

EFEITOS NO METABOLISMO

O relógio circadiano monitora a quantidade de luz que a pessoa pode ver. À noite, quando a luz começa a declinar, o relógio nota e induz a secreção de melatonina pela hipófise, a qual emite o sinal para o corpo adormecer. Seus níveis permanecem altos à noite, caem pela manhã e, durante o dia, ficam baixos. Os níveis de noradrenalina e acetilcolina aumentam durante o dia e mantêm a pessoa desperta. Este sistema permanece em sincronização com o ciclo dia-noite.

Muitas outras funções do corpo – temperatura, digestão, freqüência cardíaca e pressão sanguínea – flutuam durante o dia, sintonizados pela atividade do relógio circadiano. Uma pessoa que trabalha à noite, ou começa a trabalhar antes das 6h da manhã, corre contra o seu relógio circadiano. Isto a expõe a riscos para a saúde.

O Metabolismo à Noite

A temperatura é uma das funções corporais mais importantes que segue o ritmo circadiano. Ela aumenta durante o dia, alcançando o nível mais baixo bem cedo, na manhã, e o seu ponto máximo no final da tarde.

A tendência para dormir e ficar adormecido acontece durante a fase decrescente do relógio circadiano da temperatura (entre meia-noite e 4h da manhã). Quando a temperatura corporal sobe, torna-se mais difícil ficar adormecido. Por isso, os trabalhadores noturnos que tentam dormir às 8h da manhã sentem muitas dificuldades, e também acham difícil permanecer adormecidos durante o dia.

EFEITOS NA SAÚDE E SEGURANÇA NO TRABALHO

Se, por um lado, o trabalho em turnos apresenta vários pontos positivos para as crescentes demandas de uma sociedade que se movimenta 24h/dia; por outro, para os trabalhadores em turnos, significa 'pagar um preço alto', pois exige atenção redobrada e produz tensão, fadiga e distúrbios do sono. Isto acontece, apesar da adoção de medidas para reduzir o impacto na saúde e segurança no trabalho, como, por exemplo, a redução do número de horas e a adoção de escalas de rotação de turnos que favoreçam a recuperação do organismo.

Os benefícios oferecidos a quem trabalha à noite – tais como o pagamento de adicional noturno e de horas extras e de mais tempo livre durante o dia – não compensam os efeitos sobre a saúde, imediatos e de longo prazo, do desgaste do trabalho em condições que subvertem o relógio biológico interno.

É importante compreender como o TTN afeta a saúde, a segurança e a capacidade no trabalho. Isto depende, em grande parte, de fatores intrínsecos ao processo de trabalho, como a organização e divisão social do trabalho, e de fatores extrínsecos, como a interferência na vida familiar e nas relações sociais.

Os efeitos sobre a saúde podem ser classificados em: imediatos e de longo prazo. Alguns efeitos acontecem tão logo se iniciam as jornadas em turnos e, em geral, podem afetar o sono, o ritmo circadiano, o desempenho e a segurança no trabalho e produzem alterações na dinâmica social e familiar. Os efeitos de longo prazo incluem o surgimento de distúrbios digestivos, cardiovasculares e psíquicos.

Em função do rompimento do ritmo circadiano e dos distúrbios no padrão normal de sono, o TTN provoca os seguintes efeitos:

- Fadiga crônica: o cansaço é a queixa mais freqüente. A pessoa fica mais vulnerável a doenças e tem uma queda na motivação e na *performance* no trabalho.

- Redução da atenção e da concentração e aumento do tempo de reação: isto pode tornar o indivíduo mais suscetível a erros e acidentes.
- Distúrbios gastrointestinais: os turnos irregulares acabam levando a uma dieta pobre, o que pode causar inapetência, indigestão, azia e epigastralgia; também podem levar à obesidade. Por outro lado, a fadiga, ao levar a um aumento do consumo de café, pode ocasionar quadros de gastrite.
- Aumento do risco para ataques cardíacos: estudos mostram que os trabalhadores de turnos têm hábitos dietéticos mais pobres, fumam mais pesadamente, têm vida sedentária e participam menos em atividades de lazer.
- Perturbação na vida familiar e social: a família inteira pode ser afetada. As rotinas familiares não podem ser fixadas completamente. A participação em atividades externas, como jogos esportivos ou ida a clubes, torna-se complicada. O isolamento social pode constituir um real problema para o trabalhador de turnos.
- Segurança: o trabalho em turnos tem sido considerado um fator que contribui decisivamente para aumentar os danos e acidentes de trabalho.
- Medicação: os trabalhadores em turnos tendem a tomar mais medicamentos para lhes ajudar a dormir e a trabalhar. Também tem sido demonstrado que alguns medicamentos podem não ter o mesmo efeito no corpo de um trabalhador de turnos como se esperaria em alguém que trabalha em um horário normal, de dia.

Efeitos Imediatos

Sono

Assim que iniciam suas atividades em turnos, os trabalhadores começam a notar mudanças no padrão de sono. Normalmente, eles têm uma quantidade menor de sono, pois se vêem obrigados a dormir durante o dia, quando os seus ritmos circadianos os deixam mais despertos.

O sono durante o dia tem, em geral, de 2 a 3 horas a menos do que à noite. Os indivíduos referem que de dia não conseguem dormir tão profundamente quanto à noite. Isto acontece devido à claridade e aos ruídos da cidade em movimento, levando a um sono mais superficial e a despertar mais facilmente.

Esses fatores interferem e afetam bastante a qualidade do sono. Ambos, trabalhadores em turnos e noturno, dormem pior quando trabalham à noite. Porém, os trabalhadores em turno são, de todos, aqueles que menos dormem. Além disso, a perda do sono contribui para que a pessoa durma em horários impróprios. Isto afeta a capacidade de um trabalhador para executar, de forma segura e eficaz, determinados procedimentos.

A sonolência afeta o desempenho dentro e fora do trabalho. A condução de veículos, na ida ou na volta do trabalho, é uma das principais preocupações pelo

risco considerável de acidentes de trajeto. A sonolência afeta a capacidade de concentração e de atenção, e dirigir requer atenção o tempo todo.

Existem atividades, como operar máquinas ou equipamentos, que também requerem que o trabalhador esteja atento, a cada momento. Deste modo, a sonolência pode representar risco em muitas ocupações. Importante observar que o risco está presente, mesmo que o indivíduo não adormeça completamente.

Após perder o sono, é possível ter períodos muito breves de sonolência que duram apenas alguns segundos. O problema é que a maioria das pessoas pode não perceber esses cochilos, pois se desliga de tudo, o que pode favorecer a ocorrência de um acidente de trabalho.

Ritmo circadiano, desempenho e segurança no trabalho

O ritmo circadiano mantém um ciclo regular de subida e descida durante as 24 horas do dia. Muitos sistemas orgânicos são muito ativos em certos horários do dia e inativos em outros. A maioria das atividades circadianas acontece no final da tarde ou no início da noite. A habilidade do corpo para produzir energia a partir dos alimentos – o metabolismo – eleva-se a partir do período da tarde até o início da noite. A menor atividade acontece no meio da noite, ocasião em que a maioria das pessoas já está adormecida. Esta é uma das razões pelas quais a pessoa se sente mais ativa e alerta ao redor das 4-6 horas da tarde, e mais sonolenta às 4-6 horas da manhã.

Existem diferenças individuais nos ritmos circadianos. Algumas pessoas são tipificadas como matutinas ou 'cotovias'. Elas se sentem mais ativas e alertas no período mais cedo do dia, e têm hábito de dormir mais cedo. Outras pessoas são de hábitos noturnos ou 'corujas'; elas sentem-se mais ativas no fim de tarde ou à noite, e gostam de curtir a noite até tarde.

Os pescadores, que normalmente lançam os barcos ao mar antes do amanhecer, são do tipo matutino. Já os músicos, que normalmente adentram a madrugada em serestas e rodas de samba, são do tipo noturno. Entretanto, a maioria das pessoas se situa entre os tipos matutino e noturno.

O ritmo circadiano afeta o modo como as pessoas se sentem alertas, como a habilidade para desempenhar as tarefas cotidianas. Uma pessoa tem melhor desempenho quando o estado de alerta e a atividade interna do corpo estão altas, e pior quando elas estão baixas. Em dia normal de trabalho, em situação de 'noite-sono', as pessoas trabalham quando o ritmo circadiano é alto e dormem quando ele fica baixo. O melhor período para um bom desempenho e segurança no trabalho é aquele no qual o ritmo circadiano está em situação noite-sono. Quando os trabalhadores não têm um desempenho adequado, é maior a probabilidade de cometerem erros que podem levar a incidentes, acidentes ou danos.

A pessoa que trabalha em turnos noturnos, está no trabalho quando seu ritmo circadiano é baixo e adormece quando ele está alto. Isto significa que a pessoa tenta ficar em alerta quando o seu ritmo circadiano é baixo. Este ponto de declive da atividade circadiana afeta a atividade física e a capacidade de concentração.

Se um trabalhador apresenta também privação de sono, a fadiga pode combinar-se com o ponto de declive do ritmo circadiano e dobrar o efeito negativo sobre a habilidade da pessoa para desempenhar suas tarefas. Uma *performance* reduzida pode afetar a produtividade e a segurança no trabalho. Análises da 'árvore de causas de erros e acidentes' demonstram, em diferentes horários de um dia de trabalho, o aumento do risco à noite, quando há privação do sono e o ritmo circadiano está em seu nível mais baixo.

Interferência com a vida familiar, lazer e reunião social

O ser humano é, por natureza, um ser social, ou seja, um ser de relação. A célula familiar, o local de trabalho e a vida em comunidade constituem espaços da vida de relação, cada qual com suas peculiaridades, experiências e aprendizados. Assim como somos dotados de um ritmo circadiano, de um relógio interno biológico, temos também um ritmo social, um relógio externo social.

A maioria dos eventos familiares, sociais, esportivos, religiosos e políticos acontece durante a noite ou no final de semana. Em razão de suas escalas de trabalho à noite ou em finais de semana, ou, ainda, por dormirem durante o dia, os trabalhadores de turnos dificilmente podem participar de reuniões sociais ou atividades familiares.

Ao serem indagados sobre as dificuldades com os seus horários, os trabalhadores de turnos geralmente dizem que o principal problema é a perda de vínculos com a família e os amigos. A maioria deles concorda que o sono é um problema, mas às vezes prefeririam perder um pouco de sono só para ver ou ter mais tempo com outras pessoas, especialmente as crianças e a esposa. A quantidade de tempo despendida com a família e amigos depende de como são planejadas as escalas dos turnos. Este tempo disponível irá depender de quais sejam as atividades e o quanto flexíveis elas possam ser.

O trabalho em turnos interfere pouco com atividades que não necessitam de um horário rígido, como, por exemplo, carpintaria e jardinagem. Porém, interfere com atividades que são estritamente marcadas, como jogos ou clubes. Os cuidados com os filhos ou visitas à escola também são um problema por causa do horário de trabalho. Um horário em turnos não afeta somente o trabalhador, mas também toda a sua família. Por exemplo, as crianças querem brincar, mas devem ficar quietas durante o dia porque o pai está dormindo.

Efeitos de Longo Prazo na Saúde

A exigência de uma escala em turnos aponta para um provável risco para a saúde do trabalhador. Porém, o estudo de problemas de saúde ocupacional não é uma tarefa tão simples. Se os trabalhadores acreditarem que estão ficando doentes por causa do TTN, eles podem demitir-se ou transferir-se para uma atividade diurna. Este fenômeno é denominado 'efeito do trabalhador saudável ou do sobrevivente'. Aqueles que permanecem no posto de trabalho podem ser levados a acreditar nesta crença.

Uma vez que os indivíduos que adoecem são levados a deixar o TTN, fica mais difícil mostrar uma relação de causa-efeito entre os fatores relacionados ao TTN e a queda do estado de saúde. Assim, ao realizar uma investigação na empresa, os pesquisadores podem se deparar somente com os trabalhadores mais saudáveis. Com isso em mente, não fica claro se a escala em turnos é ou não a causa atual dos problemas de saúde. Porém, aqueles que deixaram de atuar em turnos freqüentemente apontam os problemas de saúde como razão principal para cessarem o trabalho em turnos.

Um horário estressante de trabalho pode combinar-se com outros fatores de risco para a saúde. Se uma pessoa tem outras fontes de tensão na vida, como, por exemplo, casamento em crise ou ente querido padecendo de doença crônica, um horário de trabalho exigente não ajudará certamente a enfrentar a situação.

Se um trabalhador sofre de dependência química (álcool, tabaco, anfetamina ou outras substância psico-ativas) terá mais dificuldade para resistir ao estresse das escalas em turnos. É preciso lembrar que uma das formas de enfrentamento do estresse e das tensões no trabalho é buscar compensação com o uso de drogas, o que reforça e mantém o ciclo de dependência. Um horário rigoroso de trabalho também pode agravar qualquer problema de saúde preexistente.

Distúrbios digestivos

É provável que os problemas digestivos sejam mais comuns em trabalhadores de turnos porque a digestão segue ritmo circadiano. Normalmente, as pessoas alimentam-se e satisfazem suas necessidades fisiológicas em horários regulares durante o dia. O TTN, pelas mudanças freqüentes nos horários de trabalho e de sono, pode interferir com os padrões de alimentação (tanto quantitativo quanto qualitativo) e o adequado funcionamento do aparelho digestivo. Além disso, existem vários fatores perturbadores da digestão que interferem com o tempo para a mastigação, com a secreção do suco gastropancreático e com a motilidade gastrointestinal, dentre os quais podemos citar:

- a não existência de pausas para as refeições nos turnos noturnos, já que geralmente são mais curtos;
- um maior lapso de tempo entre o preparo dos alimentos e o horário em que são digeridos, ao contrário do trabalho diurno;
- uma oferta de alimentos pré-cozidos, congelados, 'quentinhas' e de máquinas automáticas (níveis altos de carboidratos e gorduras);
- o desenvolvimento de hábitos de beber mais café, álcool e refrigerantes e de fumar.

As queixas mais comuns são inapetência, náusea, epigastralgia, pirose, borborigmo, flatulência e constipação. Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado que os trabalhadores em turnos, a longo prazo, podem desenvolver gastrite crônica, úlcera gastroduodenal e colite em freqüência maior do que os trabalhadores

diurnos. Segundo Costa (1996), o tempo de latência é menor para os trabalhadores em turnos, os quais têm prevalência que varia de 20-70%, ao passo que para os trabalhadores diurnos seria de 10-25%. Para muitos trabalhadores em turnos, a simples mudança para uma atividade de trabalho diurna já leva a uma significativa redução dos sintomas gastrointestinais.

Problemas cardiovasculares

O trabalho em turnos atua como um fator de estresse, podendo gerar uma ativação dos mecanismos neurovegetativos e levar à maior secreção hormonal e aumento da pressão arterial e da freqüência cardíaca. Por isso, o trabalho em turnos tem sido considerado um importante fator de risco para doenças cardiovasculares.

Tenkanen e colaboradores (1998) estudaram 1.806 trabalhadores de turnos em uma fábrica de papel e celulose, na Suécia. Eles concluíram que os que trabalhavam em turnos há mais tempo tinham maior probabilidade de contrair coronariopatia. Porém, o modo pelo qual o horário de trabalho afeta o coração ainda não está claro. O estresse no trabalho poderia causar cardiopatia; entretanto, o mais provável é que haja uma combinação de fatores, tais como tensão, dieta, tabagismo e alcoolismo, outros tipos de estresse na vida moderna e história familiar de cardiopatia.

É difícil afirmar com exatidão como os horários de trabalho se relacionam com todos os outros fatores que produzem cardiopatias. As mudanças constantes de turno diurno para turno noturno, as escalas longas de trabalho, as altas cargas de trabalho e os horários irregulares podem ser alguns dos fatores estressantes.

ESTRATÉGIAS PARA ENFRENTAR OS EFEITOS DO TRABALHO EM TURNOS

A abordagem de estratégias para focalizar os problemas de saúde relacionados ao trabalho em turnos envolve dois níveis básicos: o nível organizacional e o individual.

No nível organizacional, os empregadores devem adotar os seguintes procedimentos:

- planejar escalas de trabalho que possibilitem uma melhor adaptação dos trabalhadores;
- garantir a participação dos trabalhadores e de seus representantes sindicais na discussão e elaboração das escalas de trabalho em turnos;
- investir na melhoria das instalações, incluindo boa iluminação e adequada ventilação, em todos os turnos;
- orientar os trabalhadores sobre os efeitos do trabalho em turnos e o melhor modo de enfrentá-los.

No nível individual, os trabalhadores devem adotar os seguintes procedimentos:

- Dieta adequada e padrões de alimentação
  - Manter padrões regulares das refeições;
  - À noite, comer alimentos mais leves e saudáveis;
  - Fazer desjejum moderado, antes de deitar-se, pela manhã. Assim, evitará acordar devido à fome ou manter-se desperto por ter comido de modo exagerado;
  - Restringir o uso de cafeína, álcool e sal;
  - Evitar, se possível, o uso de comprimidos para dormir.
- Sono de manutenção
  - Tentar dormir em horário fixo (ter sono mais fácil durante o dia);
  - Preparar o quarto tão próximo da noite quanto seja possível. Escurecer o quarto com cortinas. A escuridão do quarto impede a luz solar de interferir com o relógio do corpo;
  - Abafar os ruídos externos com o uso de dois circuladores de ar, posicionados nas laterais da cama;
  - Usar abafador de som e máscara visual;
  - Desconectar ou desligar as campainhas de telefones próximos;
  - Ficar um certo tempo quieto na cama para relaxar antes de pegar no sono;
  - Relaxar usando técnicas de respiração profunda;
  - Usar imagens mentais para desviar os pensamentos ou preocupações que dificultam pegar no sono;
  - Utilizar secretária eletrônica (usar 'sinal' que só os familiares conheçam e possam contatá-lo caso haja uma emergência);
  - Assegurar-se que a família e amigos entendem a importância do sono de dia (informá-los sobre o seu horário de sono);
  - Limitar os compromissos para bem tarde no dia ou para outro dia (evitar pensar nos compromissos antes de tentar dormir).
- Higiene do sono
  - Ajustar o horário de sono antes que mude a escala de turno (por exemplo, deitar-se mais tarde do que o habitual, uma ou duas horas antes);
  - Aumentar a atividade física, o que pode ajudar a reduzir a tensão;
  - Destacar um tempo para atividades de lazer.

Embora o TTN possa trazer tantas repercussões ao organismo, se o tempo for bem administrado, o trabalhador poderá beneficiar-se para:

- Assistir a eventos durante o dia, como por exemplo, as competições escolares;
- Participar de jogos esportivos em horários fora do pico;
- Atmosfera menos tensa no turno noturno, quando, em geral, há menos supervisão;
- Trajar-se de modo mais confortável e informal (exceto para algumas atividades);
- Desfrutar de uma variedade de estilos de vida (por dispor de mais tempo livre durante o dia).

ESTRATÉGIAS DE ENFRENTAMENTO INDIVIDUAL

No aconselhamento ao trabalhador, é muito importante que os médicos e os profissionais na área de saúde e segurança do trabalho enfatizem os cuidados básicos necessários para reduzir os impactos produzidos pelo trabalho em turnos:

Alcançando um Sono Satisfatório

A pessoa deve ter responsabilidade em alcançar bastante sono e sentir-se descansado e restabelecido. O sono é um alimento. Para alguns, isto acontece sem nenhum esforço especial. Porém, a maioria dos trabalhadores em turnos precisa tornar-se mais consciente do que tem de fazer para ter um sono repousante e quando fazê-lo. O Instituto Nacional de Saúde e Segurança no Trabalho dos EUA (NIOSH) elaborou uma série de perguntas e respostas úteis para traçar estratégias na prevenção dos distúrbios do sono.

- Qual é o melhor horário para dormir após um turno noturno?

Isto depende de cada indivíduo. A pessoa deve tentar horários diferentes e ver o que melhor funciona para ela, mantendo um registro escrito do horário em que foi dormir e em qual despertou, e o quanto se sentiu descansada. Isto ajuda a identificar o melhor horário de sono. Alguns trabalhadores preferem dormir um período mais longo, mas muitos necessitam de dois períodos de sono mais curtos para adquirir bastante sono depois do turno da noite. Também é uma boa estratégia ir para a cama tão cedo quanto possível, após o turno noturno, para maximizar o sono. Um segundo período de sono, à tarde, pode ajudar o indivíduo a se preparar para o turno noturno. A pessoa deve tirar vantagem da tendência natural de ter sono no meio da tarde, podendo assim alcançar um sono satisfatório naquele momento.

- Repousar é igual a dormir?

Somente repousar sem dormir não é o bastante. O cérebro precisa do sono ou a pessoa ficará sonolenta mais tarde, de dia ou durante o turno noturno. Porém, ainda

que a pessoa repouse sem dormir, é válido para recuperar as funções orgânicas, especialmente o sistema músculo-esquelético. O trabalhador deve programar pelo menos sete horas na cama, mesmo que ele não durma o tempo inteiro.

- Qual é a mínima quantidade de sono?

A ampla maioria dos trabalhadores necessita de pelo menos seis horas de sono, porém muitos precisam mais do que isto. A maior parte das pessoas não se sente revigorada com somente esse período de sono. É melhor que o indivíduo fique com sua quantidade de horas que considere adequada para si. À medida que ele torna-se mais adaptado ao trabalho em turnos, poderá achar que precisa de menos horas de sono.

- Por que 'deslocar os dias para trás'?

'Deslocar os dias para trás', após encerrar o turno noturno, é melhor para alcançar um maior período de sono na noite seguinte. Dormir pouco, só um par de horas, logo após o turno noturno, livra da sonolência. Então, a pessoa pode ficar acordada durante todo o dia e ir dormir em horário habitual, à noite.

- Qual o papel dos cochilos?

Os trabalhadores em turnos cochilam, especialmente quando estão escalados no turno noturno. Adicionar uma soneca ao sono regular, à tarde ou à noite, ajuda a combater a sonolência durante o trabalho noturno. Porém, o cochilo não deve ser longo o suficiente para substituir o sono regular. Se a pessoa cochila, deve se permitir bastante tempo para diminuir a sonolência antes de iniciar o trabalho. Se a pessoa tem horário para cochilar no trabalho durante uma pausa, não deve fazer um cochilo muito curto. Um cochilo inferior a 15 minutos pode deixar a pessoa ainda mais sonolenta. O tempo mínimo para um cochilo, durante uma pausa, deve ser de 20 a 30 minutos. Novamente, o indivíduo deve-se permitir suficiente tempo para reduzir a sonolência antes de fazer um trabalho perigoso, e jamais usar os cochilos na pausa do trabalho para substituir o sono em casa. Os cochilos funcionam melhor quando são entendidos como um tempo extra de sono. Eles não funcionam bem quando a pessoa tenta compensar o sono perdido.

Protegendo o Sono

Bloquear o ruído

As seguintes orientações podem ajudar o trabalhador a se livrar dos incômodos do ruído para dormir de dia:

- Desligar o telefone e desconectar a campainha;
- Usar protetores auditivos;
- Pedir à família que use fones de ouvido para ouvir televisão ou aparelhos de som;

- Marcar horários rígidos para atividades ruidosas (aspirador de pó, máquina de lavar roupas, jogos das crianças);
- Localizar o quarto no lugar mais quieto da casa;
- Se possível, ficar longe do ambiente externo ruidoso e também longe da cozinha ou do banheiro;
- Tornar o quarto à prova de som com tratamento acústico;
- Deixar sinais para dizer que está dormindo. Comunique aos amigos e vizinhos os horários que não devem chamá-lo.

Manter uma rotina regular de sono

- Deixar o quarto tão escuro quanto possível;
- Dormir sempre no quarto;
- Seguir uma rotina regular de ir para a cama toda vez que for dormir. Por exemplo, lavar-se e escovar os dentes. Criar um ritual para sentir-se confortável antes de recolher-se, por exemplo, ao fazer a higiene bucal. Isto poderá servir como um sinal para o corpo de que está na hora de dormir.
- Evitar fazer outras atividades na cama no horário planejado para dormir, como, por exemplo, ler, comer, assistir à televisão, escrever, fazer contas ou discutir com o cônjuge;
- Ter certeza de que tem uma cama confortável que não irá perturbar o sono.

Evitar as comidas pesadas e uso de álcool antes do sono

Alimentos gordurosos e pesados são considerados anti-sono devido aos transtornos que causam ao estômago. Se a pessoa necessita comer algo, um lanche ligeiro é ideal, pois não perturbará seu sono. O álcool pode causar sonolência, mas a pessoa irá despertar rapidamente após adormecer, por isso deve ser evitado antes de dormir.

Praticando Exercícios Físicos

Em geral, manter-se bem fisicamente ajuda a resistir ao estresse e à doença. A prática de exercícios regulares evita que a pessoa se torne cansada muito depressa. Uma questão importante para o trabalhador de turno é quando e como se exercitar. A duração do tempo do exercício é importante, de tal modo que a pessoa não fique muito cansada para trabalhar. Os exercícios físicos não devem interferir com o sono.

Se um indivíduo faz atividade física e pratica muitos exercícios antes de ir trabalhar, poderá ficar cansado no trabalho. Cerca de 20 minutos de exercício aeróbico antes do trabalho (caminhar, andar de bicicleta ou nadar) é suficiente para ajudar qualquer trabalhador a despertar e manter o 'coração em forma'.

Os exercícios devem ser evitados nas três horas que antecedem o sono. Eles tendem a ativar o corpo e mantê-lo em vigília, dificultando 'pegar no sono'. O tempo de exercício também pode ajudar uma pessoa a mudar de um turno para outro. Como os exercícios leves ativam o corpo para produzir energia, também podem ajudar o corpo a mudar o ritmo para o novo horário de trabalho.

Os exercícios devem ser feitos antes de ir para o turno de trabalho. Praticar exercícios no começo da manhã é salutar para o turno de dia; durante a tarde, é bom para o turno do início da noite; cedo da noite, é bom para o turno noturno. A pessoa não deve exceder-se na prática de exercícios, pois, se isto ocorrer, acabará também exausta para trabalhar.

Aplicando Técnicas de Relaxamento

O uso de técnicas que permitam relaxar o corpo e arejar a mente é quase tão importante quanto dormir e despertar descansado. O trabalhador de turnos deve ser aconselhado a buscar um tempo para relaxar e se libertar das tensões do turno de trabalho. Isto tornará mais fácil a sua vida no lar e ajudará a pegar no sono.

Cada pessoa deve identificar quais são os meios e o que é melhor para ajudá-la a relaxar. Um dos modos é sentar-se e fechar os olhos durante algum tempo. Ou pode ser também através de meditação, oração, leitura, música, tomando uma ducha ou assistindo televisão. Exercícios simples, possíveis de serem realizados em casa, podem ser ensinados ao trabalhador, com o objetivo de ajudá-lo a relaxar. No Quadro 2, são sugeridos sete passos para um bom relaxamento.

Quadro 2 – Exercício simples para relaxar

1. Sente-se ou deite-se calmamente em seu próprio quarto de dormir, apague as luzes e feche as cortinas e, caso prefira, ouça música suave.
2. Mentalmente procure desligar-se da realidade, evite concentrar o pensamento no trabalho ou nas tarefas cotidianas.
3. Faça de 3 a 5 inspirações profundas, solte o ar lentamente pela boca.
4. A seguir inspire normalmente e solte o ar lentamente, enquanto vai tensionando lentamente cada grupo muscular do corpo, iniciando pelos membros inferiores.
5. Enrijeça e depois relaxe lentamente cada músculo do corpo. Faça isto com as pernas, coxas e abdome, ombro, braços, pescoço e face.
6. Inspire profundamente e expire lentamente durante o exercício. Tente sentir toda a tensão (tônus) de cada grupo muscular.
7. Depois faça a manobra inversa, solte e relaxe cada grupo muscular.

Alimentação Saudável

Certos alimentos ajudam as pessoas a acordar e a relaxar. Até o momento, não existem estudos científicos que possam recomendar algum tipo específico de dieta para quem trabalha em turnos. Os estudos disponíveis são controversos (veja mais no artigo 19 – Medicina das Viagens Aéreas). O trabalhador em turnos deve evitar comidas pesadas, gordurosas e com muito açúcar, para favorecer a digestão no horário da noite e também para evitar ganho de peso. O ideal é fazer refeições ligeiras que, junto com os exercícios, irão ajudá-lo a melhor se ajustar ao horário noturno.

Exposição à Luz

Recentes pesquisas têm demonstrado que a luz afeta o ritmo circadiano. Em um ritmo normal, a maioria das pessoas sente-se mais ativa e alerta no fim da tarde, e cansada e sonolenta no meio da noite. Os pontos extremos – o cume e o declive – do ritmo circadiano podem ser mudados por exposição à luz brilhante.

Luz brilhante significa a mesma quantidade de luz que se recebe em um dia típico de verão. Ela afeta a produção da melatonina, a qual é secretada durante as primeiras horas de sono na noite. Uma maior produção de melatonina nos faz sentir sonolentos. A exposição à luz brilhante, à noite, reduz a secreção da melatonina ou faz com que apareça mais tarde durante a noite, retardando o sono.

Em pesquisas de laboratório, as pessoas que estavam expostas a algumas horas de luz brilhante, pela manhã, se sentiram despertas mais cedo no dia. Elas também se sentiam sonolentas mais cedo, à noite, enquanto as pessoas expostas à luz brilhante no período da tarde se sentiam mais alertas pela noite. Também o ponto baixo de atividade – declive – do ritmo circadiano demorou a aparecer à noite.

Alguns investigadores têm sugerido que a exposição à luz brilhante poderia controlar o estado de alerta dos trabalhadores em turnos. Assim, a exposição bem programada de um trabalhador à luz brilhante poderia aumentar o seu estado de vigília durante a noite. Depois de expostos à luz brilhante, eles poderiam, em tese, mudar mais facilmente de um horário 'de dia', e estariam mais despertos durante a noite. Por ora, são necessárias maiores investigações para colocar esta idéia em prática. Todavia, parece que não existem efeitos adversos quando se controla a exposição à luz brilhante.

Por outro lado, os trabalhadores precisam ter cuidado com o uso da luz brilhante para que estejam despertos no horário correto. Para que este sistema funcione, a pessoa tem de estar sob baixa intensidade de luz ou na escuridão durante uma parte do dia. Se, por acaso, ela utilizar demasiada luz brilhante por um período incorreto, poderá promover mudança do ritmo circadiano na direção errada e, então, não estará desperta durante as horas corretas do turno de trabalho.

Assim, é possível usar a luz brilhante para desviar o cume do ritmo circadiano em tempos diferentes do dia. Porém, é preciso planejar um adequado horário de exposição à luz e à penumbra. Também é preciso muito esforço e disciplina do trabalhador em turnos, o que acaba não sendo muito prático para todas os indivíduos.

Evitando os Fatores Perturbadores do Sono: cafeína, anfetamina, álcool e medicamentos soníferos

A exemplo do que ocorre com muitas pessoas na sociedade, parte dos trabalhadores em turnos ingere bebidas com cafeína antes, durante e após a jornada de trabalho. Do mesmo modo, alguns ingerem bebidas alcoólicas para relaxarem ou ficarem mais sociáveis. Outras drogas, como, por exemplo, anfetaminas e soníferos, têm sido usadas para ajudar os indivíduos a manterem-se despertos ou para dormir. A seguir, apresentamos uma síntese sobre as principais drogas que interferem no sono dos trabalhadores em turnos. (Uma revisão mais detalhada encontra-se no artigo 19, Medicina das Viagens Aéreas). Além disso, se forem usados com freqüência, acabam gerando tolerância e redução dos efeitos benéficos.

Cafeína

A cafeína é um estimulante moderado que ajuda na manutenção do estado alerta e que, talvez, melhore a *performance* no trabalho. Certamente é a droga estimulante mais amplamente usada no mundo. É um ingrediente natural no café e no chá, e é adicionada a muitos refrigerantes gasosos. As bebidas com cafeína fazem parte de nossa dieta cotidiana e estão facilmente disponíveis. Por causa disto, a cafeína é usada, mais do que qualquer outra droga, para manter a agilidade, ter um melhor desempenho e para enfrentar a sonolência.

As pesquisas apóiam a experiência cotidiana e demonstram que a cafeína mantém a atividade e uma boa *performance* no trabalho. Elas nos dizem também que a cafeína é bastante segura se usada em doses pequenas, entre uma e três xícaras de café ou chá ou de um a três refrigerantes por dia. Nessas doses, a cafeína é a única droga que pode ser recomendada, com segurança, como uma ajuda para o trabalhador de turnos.

Se a pessoa tomar bebidas com cafeína, deve fazê-lo antes ou muito cedo no turno. O uso do café no final do turno dificulta dormir depois, em casa. Tomar café próximo à hora de deitar-se deixa o sono mais leve e menos satisfatório.

Um trabalhador que toma muita cafeína, por exemplo, de 5 a 6 xícaras de café diariamente, deve ser aconselhado a fazer uma redução gradual da dose. Tomar menos café lhe fará relaxar mais facilmente e melhorar o sono. O uso de cafeína pode ser reduzido gradualmente durante vários dias, e atenção especial deve ser dada às pessoas que fumam e tomam café, pela associação comportamental freqüente. A redução muito rápida da quantidade de cafeína pode produzir sintomas de abstinência, tais como dores de cabeça, nervosismo, mau humor e irritabilidade.

Anfetaminas

Estas drogas são estimulantes muito fortes que aumentam a vigília e podem eliminar completamente o sono. Infelizmente, por causarem dependência química e tolerância (necessidade de doses cada vez maiores para ter o mesmo efeito), elas não podem ser recomendadas. A maior parte destas drogas é ilegal ou somente pode ser obtida com a prescrição médica, considerando sempre o risco de a pessoa tornar-se dependente. O uso freqüente produz nervosismo extremo e mudanças no humor, e o desempenho no trabalho, na verdade, fica prejudicado.

Álcool

Uma pequena dose diária de vinho ou licor no momento da refeição pode ajudar a relaxar. Porém, para o trabalhador de turno, o uso de álcool não é recomendável sob hipótese alguma, antes, durante e mesmo nas primeiras horas após o trabalho, quando se prepara para dormir. O álcool não deve ser ingerido nem mesmo durante uma pausa ou um período de breve descanso no trabalho.

Ele é reconhecido como uma substância que deprime o sistema nervoso central, reduz os reflexos, deixa a pessoa cansada e induz a uma curta sonolência, sendo estas as principais razões de incidentes e acidentes no trabalho com pessoas que ingerem álcool.

Da mesma forma, tampouco ele deve ser recomendado para facilitar o sono, pois pode tornar a pessoa sonolenta no início, mas na verdade acaba perturbando o sono, com um despertar mais rápido e freqüente durante a noite. Além disso, a pessoa sente dificuldades para voltar a pegar no sono ou, ainda, dorme mais superficialmente. Ou seja, a pessoa não dorme o tempo que necessita para reparar o sono.

O álcool dever ser evitado pelo menos cerca de uma a duas horas antes de ir para a cama, sobretudo se a pessoa tem de trabalhar imediatamente depois de um período de sono.

Quando Indicar e Contra-indicar o Uso de Medicamentos Soníferos

Drogas indutoras do sono

As drogas para induzir o sono são de dois tipos: as que precisam ser prescritas e aquelas que são adquiridas livremente. Em geral, uma grande parte dos soníferos é tomada sem receita médica. Alguns deles contém princípios ativos para o tratamento de outras condições clínicas (alergia e sinusite). Outras substâncias incluem fitoterápicos e plantas medicinais.

Os soníferos fazem com que a pessoa se sinta cansada e ajudam a pegar no sono. Porém, a maioria tem efeitos que duram muito tempo, e é possível que a pessoa se sinta cansada e sonolenta ao despertar. Além disso, se forem usados amiúde, acabam perdendo o efeito.

Os soníferos que exigem receita médica controlada podem ajudar a pessoa a pegar no sono, durante a noite e de dia também. Porém, não é recomendável o seu uso contínuo, porque não existe, até o momento, nenhuma pesquisa realizada com trabalhadores de turnos que comprove a sua eficácia.

Provavelmente não é aconselhável o uso de soníferos para os trabalhadores em turnos ou noturno a cada vez que necessitem dormir durante o dia. Para algumas pessoas, é muito fácil se tornar dependente de soníferos. Elas podem ser levadas ao uso exclusivo dos medicamentos toda vez que forem dormir e a desprezarem as outras medidas de higiene do sono, já comentadas neste artigo. Quando isto acontece, as pessoas se sentem facilmente irritadas e nervosas e, a exemplo do que ocorre com outras dependências, correm logo para tomar os comprimidos. Também, alguns medicamentos de ação longa produzem muita sonolência e efeitos residuais depois do despertar.

Atualmente existem disponíveis hipnóticos de curta ação, cujos efeitos duram menos tempo. Eles estão descritos de um modo mais detalhado, incluindo posologia, efeitos colaterais, potenciais interações e recomendação no artigo 19 desta coletânea.

Porém, antes que se considere a prescrição de drogas para dormir, mesmo aquelas de curta ação, o médico deve insistir na recomendação dos outros métodos não farmacológicos para melhorar o sono do trabalhador em turnos.

A prescrição só deve ser feita para pessoas com mais dificuldade como uma opção complementar, e nunca para substituir a adoção das outras medidas de higiene alimentar, higiene do sono e prática de exercícios, que vão ao encontro de uma vida mais saudável, como evitar o álcool e o tabaco.

Melatonina

A melatonina é produzida naturalmente pelo cérebro em certos horários do dia, sendo controlada através da luz natural. A melatonina também pode ser tomada como medicamento, tornando o indivíduo sonolento. Assim, ela poderia ajudar a melhorar o sono de dia para um trabalhador de turno.

A melatonina é comercializada nos Estados Unidos em lojas de suplementos alimentares; todavia, ainda não existe recomendação para seu uso regular, sendo necessárias pesquisas para responder a várias perguntas: qual a dose a ser tomada? Qual o melhor momento para os trabalhadores de turnos ingeri-la? Que dose poderia ser prejudicial à saúde? Quais os riscos de uma administração freqüente?

Até que obtenhamos respostas para estas questões, é necessário observar e esperar, antes de propor a utilização a melatonina de forma regular. No Brasil, ela não se encontra disponível e também não teve aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

CONCLUSÕES

René Descartes, ao revolucionar o método científico com seus postulados, sequer poderia imaginar os rumos que tomaria a tecnociência no mundo contemporâneo. As rápidas transformações que se operam na sociedade 24 horas representam uma situação ímpar na história do *homo sapiens*. O trabalho, como pilar da estrutura e organização social, sofre a influência de todos os fatores presentes neste cenário.

O homem em meio às maravilhas que ele próprio criou para libertar-se, contraditoriamente tece uma teia na qual ele próprio se aprisiona, obrigando-se a mudar seus ritmos vitais e a submeter-se à tirania do relógio da produção, com regras, metas, escalas de trabalho e necessidades de constante adaptação.

Assim, o trabalho em turnos e o trabalho noturno impõem-se de forma definitiva, seja pela própria necessidade de consumo de bens e serviços, seja pela possibilidade de abertura de novos postos de trabalho neste mundo globalizado. Porém, a que custo social produzimos à noite?

Se considerarmos os indicadores de saúde ou os registros de acidentes de trabalho, esse custo é muito elevado. O desgaste físico e psíquico no TTN é inexorável. Por isso, este contingente de trabalhadores espalhados em diversos ofícios precisa ser conhecido, estudado, acompanhado e orientado quanto aos prejuízos para a saúde, provenientes do trabalho em turnos.

Às limitações crônicas produzidas pela privação do sono, somam-se outros distúrbios orgânicos e psicossomáticos relacionados às mudanças no relógio biológico. Há um aumento do risco para o desenvolvimento de coronariopatias, vasculopatias e distúrbios gastrointestinais, dentre outras doenças. Além disso, o rompimento dos vínculos sociais e afetivos produzido pelo trabalho em turnos pode desencadear sociopatias.

Apesar de todos os problemas de saúde que causa, a sua massiva incorporação pelo mercado, em geral, nos sinaliza que o TTN veio para ficar. Existem muitos interesses políticos e financeiros em jogo, das indústrias de equipamentos às corporações que compram e vendem serviços, para que ele não venha a ser abolido.

O TTN pode ser bom para os negócios, mas piora a qualidade de vida, aumenta o risco de acidentes e de distúrbios psíquicos e reduz a expectativa de vida de milhões de trabalhadores, roubando o sono deles e de suas famílias.

Se trabalhar à noite é preciso, viver com qualidade também é fundamental. Por isso, todos os esforços devem ser envidados para adequada higiene do sono, encorajamento por bons hábitos de vida e busca por maior participação dos trabalhadores na definição das escalas de turnos de trabalho visando a minimizar os efeitos produzidos pelas mudanças de nosso ritmo circadiano.

BIBLIOGRAFIA

ANTUNES, R. *Os Sentidos do Trabalho: ensaio sobre a afirmação e a negação do trabalho*. 1.ed. São Paulo: Boitempo Editorial, 1999.

BUSCHINELLI, J. T.; ROCHA, L. E. & RIGOTTO, R. M.(Orgs.). *Isto é Trabalho de Gente? Vida, doença e trabalho no Brasil*. 1.ed. Petrópolis: Vozes, 1993.

CUT/OIT. Central Única dos Trabalhadores/Organização Internacional do Trabalho (OIT). Normas *Internacionais do Trabalho: guia de formação sindical da CUT*. Brasília, 2000.

COSTA, G. The impact of shift and night work on health. *Appl. Ergon.*, 27: 1, 9-16, 1996.

EASTMAN, C. I. et al. Dark goggles and bright light improve circadian rhythm adaptation to night-shift work. *Sleep*, 17: 535-543, 1994.

FISHER, F. M.; MORENO, C. R. C. & ROTENBERG, L. *Trabalho em Turnos e Noturno na Sociedade 24 horas*. 1.ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

JAMES, F. O. & BOIVIN, D. B. A light/darkness intervention to realign the cortisol rhythm to night to work. Abstract. *Shifwork International Newsletter*, 20(2): 99-100, 2003.

JARDIM, S. et al. Organização do trabalho, turnos e saúde mental. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 43(4): 185-199, 1994.

MENDES, R. *Patologia do Trabalho*. 2.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2003.

MORENO, C. R. C.; FISHER, F. M. & ROTENBERG, L. A saúde do trabalhador na sociedade 24 horas. *São Paulo Perspec*. 17(1): 34-46, 2003.

PALMER, J. D. *The Living Clock: the orchestrator of biological rhythms*. Chapter 4: Jet lag can be a drag. Oxford: Oxford University Press, 2002.

REGIS FILHO, G. I. *Síndrome de maladaptação ao trabalho em turnos: uma abordagem ergonômica*, 1998. Dissertação de Mestrado, Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina.

ROSA, R. R. & COLLIGAN, M. J. Plain language about shiftwork: public health summary. *DHHS – NIOSH*, 97-145, 1997.

SEGURANÇA E MEDICINA DO TRABALHO. *Manual de Legislação*. 48.ed. São Paulo: Atlas, 2001.

SHIFWORK INTERNATIONAL NEWSLETTER. In: XVI International Symposium on Night and Shiftwork. Equity and working time: a challenge to be achieved. Santos, 2003.

TENKANEN, L.; SJOBLOM, T. & HARMA, M. Joint effect of shift work and adverse life-style factors on the risk of coronary heart disease. *Scand J. Work Environ. Health*, 24(5): 351-357, 1998.

WAGNER, J. *Shiftwork and Mining: an overview of history and development*. Minneapolis: Twin Cities Research Center, 1984.

WHITE, L. & KEITH, B. The effect of shift work on the quality and stability of marital relations. *J. Mar. Fam.*, 52, 1990.

WEB SITES RECOMENDADOS

http://www.workershealth.com.au/facts043.html

http://www.ccohs.ca/oshanswers/work_schedules/shiftwrk.html

http://members.tripod.com/~shiftworker/index.html

http://www.shift-work.com

Símbolos

A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

X

Z